617.26

Lane Medical Library

NOV 17 1902

Aus der chirurgischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr.

Experimentelle Untersuchungen

über

EPITHELMETAPLASIE.

Inaugural-Dissertation,

der

medicinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt und öffentlich vertheidigt

am 10. April 1902. 12 Uhr Vorm.

von

Paul Eichholz,

pract. Arzt.

Berlin 1902.

Druck von L. Schumacher.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Fakultät der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr.

Referent:

Geh. Medizinalrath Prof. Dr. Neumann.

Meiner teuern Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0028

In den letzten Jahrzehnten ist die Frage, ob eine Metaplasie vorkomme oder nicht, vielfach und eingehend discutirt worden, jedoch ohne dass bisher eine vollkommene Uebereinstimmung unter den Autoren erzielt wäre.

Zweck der vorliegenden Arbeit soll es nun sein, einem Theile der mit dem Namen „Metaplasie“ bezeichneten Erscheinungen nämlich der Umwandlung von äusserer Haut in Schleimhaut und umgekehrt, experimentell näher zu treten.

I. Theil.

Untersuchungen über die Umwandlung von Epidermis zu Schleimhaut.

Untersuchungen über die Umwandlung von Epidermis zu Schleimhaut haben neben dem theoretischen Interesse praktische Bedeutung, da es in der modernen Chirurgie bei Plastiken häufig vorkommt, dass Epidermis unter Bedingungen gestellt wird, für die eigentlich Schleimhaut geschaffen ist. A priori liesse sich gegen einen solchen Ersatz von Schleimhaut durch Epidermis wohl einwenden, dass dieselbe excoriiren oder aber zu Incrustationen um

---

[1]) Von der medizinischen Fakultät der Königlichen Albertusuniversität zu Königsberg gekrönte Preisarbeit.

die Haare Veranlassung geben könnte, die ihrerseits wieder ulcerative Processe verursachen müssten. Dem ist jedoch nicht so, sondern die äussere Haut übt ihre neue Function meist in einer sehr vollkommenen Weise aus. Dabei verändert sie allmälig ihr Aussehen, so dass sie makroskopisch der sie begrenzenden Schleimhaut sehr ähnlich wird. Diese functionelle wie auch scheinbare morphologische Anpassung, glaube ich, hat es bewirkt, dass die Autoren, welche sich über derartige Plastiken äussern, es nicht für nöthig gehalten haben, eine mikroskopische Untersuchung der transplantirten Haut vorzunehmen. Alle beschränken sich vielmehr auf Angabe des makroskopischen Befundes.

So sagt Gussenbauer (1): „Man weiss ja, dass äussere Haut um den Mund durch Narben in die Mundhöhle gezogen, sich wohl accommodirt, sogar theilweise sich ändert und Schleimhautcharakter annimmt.“

In ähnlicher Weise äussert sich Wölfler (2): „Von der Epidermis haben wir eine Reihe interessanter Erfahrungen über ihre Anpassung: sieht sie gegen Schleimhauthöhlen, so nimmt sie allmälig einen Schleimhautcharakter an.“

Müller (3) beschreibt die zum Ersatz von Mundschleimhaut benutzten Hautlappen folgendermaassen: „Die an Stelle der Schleimhaut gebrachte äussere Haut nimmt nach einiger Zeit die Farbe und Glätte der Schleimhaut an und ist kaum mehr von der angrenzenden natürlichen zu unterscheiden.“

Eigene Untersuchungen.

Da es von vornherein sehr wahrscheinlich war, dass die Epidermis den verschiedenen Schleimhäuten gegenüber ein verschiedenes Anpassungsvermögen zeigen würde, so wurden als Transplantationsstätten morphologisch und genetisch möglichst differente Schleimhäute gewählt, nämlich die des Mundes, der Blase und des Magens.

1. Ersatz von Mundhöhlenschleimhaut durch äussere Haut.

Bei einem grossen Hunde wurde in der Gegend des Ohres aus der Epidermis ein etwa 8 cm langer und 5 cm breiter Lappen mit oralwärts gerichtetem Stiel gebildet. Das Ende des Stiels befand sich am vorderen Ende des

Masseters. Aus der Schleimhaut des Mundes wurde nun ein gleichgrosser Lappen gebildet, der seinen Stiel ebenfalls am vorderen Rande des Masseters, aber caudalwärts hatte. Der Musculus buccinator wurde dann an der Basis der beiden Stiele durch einen von oben nach unten gerichteten Schnitt durchtrennt, sodass ein der Breite der Lappen entsprechender Schlitz in der Backe entstand. Durch diesen Schlitz wurden nun beide Lappen hindurchgesteckt und der Epidermislappen oralwärts, der Schlaumhautlappen caudalwärts umgeschlagen und nach exakter Blutstillung durch Knopfnähte fixirt.

Zum Schutze der Naht wurde ein Gypsverband so über Unter- und Oberkiefer angelegt, dass der Hund gerade die Zunge durch die Zahnreihen hervorstrecken konnte. Die Nahrung in den nächsten Tagen bestand hauptsächlich aus Milch. Nach 8 Tagen wurde der Verband abgenommen. Der Schleimhautlappen, von dem im zweiten Theile der Arbeit die Rede sein wird, war fast per primam angeheilt. Der in die Mundhöhle hineingeschlagene Epidermislappen war bis auf die Ränder auch angeheilt. Er überragte in Folge seiner Dicke, besonders an seiner vordern untern Ecke um ein Beträchtliches das Niveau der Schleimhaut.

2 Wochen nach der Operation; Epidermislappen dicht behaart. Oberfläche grauweiss. Kanten nicht vernarbt. Die überstehende Ecke wird abgetragen und behufs mikroskopischer Untersuchung in Müller-Formol fixirt. Nach vollendeter Nachhärtung in Alkohol wird wie bei allen übrigen Untersuchungen in Celloidin eingebettet.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes:

Epidermis an den beiden Enden des Schnittes verdickt, in der Mitte desselben normales Aussehen. Hornschicht und Keratohyalinzone verhalten sich wie die normaler Haut. Vereinzelte Rundzellen, einige Riesenzellen und Mitosen. Im subcutanen Bindegewebe neben Rundzellen ziemlich zahlreiche polynucleäre Leucocyten. Auffallend viele Mastzellen, meist perlschnurartig um die Kapillaren angeordnet, oder palissadenartig grössere, quer getroffene Gefässe umgebend. An den Haarbälgen und drüsigen Organen der Haut keine Veränderungen wahrnehmbar.

4 Wochen nach der Operation: dasselbe Aussehen, wie vor 14 Tagen, nur in der Epidermis keine Riesenzellen mehr, die Zahl der Mastzellen im subcutanen Gewebe etwas verringert.

Eine genauere Beschreibung verdient nur die Grenze zwischen Epidermis und Schleimhaut, die diesmal mit excidirt wurde. Das Schleimhautepithel hat an dieser Stelle einen kleinen Zapfen in das Bindegewebe hineingetrieben. Die etwas helleres Protoplasma enthaltenden Zellen der Mucosa heben sich scharf von denen der Epidermis ab. Noch markanter aber wird die Grenze dadurch, dass mit der letzten Basalzelle der Epidermis auch das reichlich vorhandene Hautpigment verschwindet. Ebenso plötzlich bricht die aus 4 bis 5 Zelllagen bestehende Keratohyalinzone ab, und es schliessen sich auf Seiten der Schleimhaut daran glatte und einen sehr schmalen aber intensiv gefärbten Kern enthaltende Zellen an. Nur die recht dicke Hornschicht

verjüngt sich allmählich und überschreitet um ein Geringes das Gebiet der Epidermis.

8. Wochen nach der Operation. Makroskopischer Befund unverändert.

Beschreibung eines mit Haematoxylin gefärbten Schnittes:

Normaler Bau bewahrt. Horn- und Keratohyalinschicht sind nirgend unterbrochen. Die Grenze zwischen Epidermis und Schleimhaut bei schwacher Vergrösserung leicht kenntlich, zumal sich an der Oberfläche eine kleine Einbuchtung findet und das Hauptpigment ganz plötzlich aufhört, bei starker Vergrösserung jedoch recht schwierig. Entzündliche Erscheinungen fast gar nicht mehr vorhanden, Mastzellen nur noch in geringer Zahl im subcutanen Bindegewebe.

12 Wochen nach der Operation. Oberfläche des Epidermislappens zeigt leicht röthliches Colorit. Irgend welche Excoriation nicht zu erkennen. Es wird ein Stückchen, das den Uebergang zur Scheimhaut enthält, excidirt und in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Pikrokarmin gefärbten Schnittes:

Die Epidermis ist weder verdickt noch atrophisch. Horn- und Körnerschicht intact. Hautpigment recht reichlich. Die Haare scheinen trotz der veränderten physiologischen Bedingungen recht gut zu gedeihen. Auch an den Talg- und Schweissdrüsen Veränderungen nicht wahrnehmbar. Rundzelleninfiltration äusserst gering. Mastzellen nicht mehr vorhanden. Kurz, wieder ganz normale Verhältnisse. Die Uebergangsstelle der beiden Epithelarten fällt in diesem Präparate wegen des plötzlichen Farbenwechsels von roth zu gelb geradezu auf. Roth sind nämlich die obersten Schichten der Epidermis, gelb die der Schleimhaut. Bei starker Vergrösserung ist auch hier im Gebiet der basalen Zellen die Grenzen nicht genau zu bestimmen. So ähnlich also die Zellen auch morphologisch sind, so gehen sie doch nicht ohne weiteres in einander über.

Eine sehr erwünschte Bestätigung erfahren obige Experimente durch den folgenden Fall, dessen Untersuchung mir von Herrn Prof. Dr. Freiherrn von Eiselsberg gütigst überlassen wurde.

Bei einem 63jährigen Mann (1899/1900 Journ. No. 469) war nach Exstirpation eines Carcinoms der Wangenschleimhaut der dadurch entstandene Defect durch einen gestielten Lappen aus der Gesichtshaut gedeckt worden. Der Stiel bestand aus subcutanem Zellgewebe (Methode Gersuny). Genau nach einem Jahr erschien Patient wieder mit einer carcinomatösen Lymphdrüse am Halse. Local kein Recidiv, man konnte daher an dem in die Mundhöhle hineingeschlagenen Epidermislappen sehr schön die Veränderungen studieren, die er in der Zwischenzeit erfahren hatte.

Lappen über fünfmarkstückgross, durch eine eingezogene Narbe von der umgebenden Schleimhaut abgegrenzt. Oberfläche nirgends ulcerirt, besitzt fast denselben Farbenton von Roth wie die Schleimhaut. Schleimhaut glän-

zend und spiegelnd, Oberfläche des Lappens matt und mit zahlreichen weissen Tüpfelchen, die an manchen Stellen zu grösseren weissen Flecken zusammenfliessen. Wischt man mit einem Tupfer kräftig darüber hinweg, so kann man die Tüpfelchen verkleinern, aber nicht entfernen. Wahrscheinlich Ausführungsgänge von Talgdrüsen. Im oberen Theile des Lappens zahlreiche Haare, die Patient etwa alle 6 Tage abschneiden muss, da sie ihm sonst beim Zerkleinern der Speisen sehr hinderlich werden, Oberfläche des Lappens morgens trocken, wodurch unangenehme Empfindungen.

Bei Exstirpation der carcinomatösen Drüse kleines Stückchen der behaarten Partie des Lappens excidirt. Fixation in Flemming'scher Lösung.

Beschreibung eines in Safranin gefärbten Schnittes (s. Fig. No. 1):

Ueberraschende Aehnlichkeit mit Epidermis. Die ganze Oberfläche ist mit einer mehr oder weniger dicken Hornschicht bedeckt. Das Stratum corneum hat das Aussehen eines weiten Maschenwerks. Darunter einezweifache Lage Keratohyalinkörnchen enthaltender Zellen. Die Körnchen umgeben theilweise wie ein sehr dünner Ring den Kern, theils sind sie selbst mit stärkster Vergrösserung nicht nachweisbar. Deutlich sichtbar die Stacheln der Riffzellen besonders in den unteren Partien der Keimschicht. Rundzellen spärlich. Die Anhangsgebilde der Haut unverändert. In einer Reihe von Präparaten erstreckt sich innerhalb eines kernarmen Bindegewebes ziemlich weit in die Tiefe ein mit geschichtetem Cylinderepithel ausgekleideter, länglicher Hohlraum. Längsachse senkrecht zur Oberfläche gerichtet. Verbindung nach aussen nicht nachzuweisen, aber wahrscheinlich. Subcutanes Gewebe zwischen dem Hohlraum und der Epidermis kleinzellig infiltrirt. Deutung war mir nicht möglich [1]).

Resumé.

Obige Untersuchungen zeigen ganz evident, dass die Epidermis, selbst wenn sie ein Jahr lang denselben physiologischen Bedingungen wie die Mundschleimhaut ausgesetzt wird, keine Neigung hat, ihren Charakter zu ändern und in die morphologisch wie histogenetisch so nahe verwandte Mundschleimhaut überzugehen.

---

[1]) Anmerk. Nach Fertigstellung dieser Arbeit konnte ich feststellen, dass das makroskopische Aussehen des Epidermislappens in nichts von der S. 962 gegebenen Beschreibung abwich. Mikroskopisch jedoch zeigten sich geringe Unterschiede.

An einigen Stellen fehlt das Stratum corneum und granulosum, eine kurze Strecke seitwärts jedoch sieht man wieder sämtliche Charakteristica der äussern Haut. Die ganze Epidermis sowie das darunter liegende Bindegewebe sind sehr stark kleinzellig infiltrirt. Talgdrüsen überhaupt nicht vorhanden. Schweissdrüsen haben das normale Aussehen. Die Haarbälge scheinen gelitten zu haben, in ihnen nur kleine Zellen mit sehr atrophischem Kern. Der Haarschaft stark verdünnt, dringt kaum bis zur Oberfläche vor. Die Grenze nach der Schleimhaut zu leicht zu bestimmen und scharf.

2. Ersatz von Blasenschleimhaut durch äussere Haut.

Bei einem grossen Hunde wurde an der linken Seite des Penis die Bauchhöhle durch einen Längsschnitt eröffnet, ein Theil der Blase hervorgeholt und dann das Peritoneum der Bauchwand mit dem Peritonealüberzug der Blase vernäht. Der extraperitoneal gelagerte Theil der Blase wurde abgetragen und die Schleimhaut mit der äusseren Haut vereinigt. Nach 2 Wochen Blasenfistel durch einen Epidermislappen geschlossen. Präputium an der entgegengesetzten Seite entlang der Cornea glandis abgelöst, umgeschlagen und als gedoppelter Lappen mit drei entsprechenden Rändern des Defectes vernäht. Hierdurch war das äussere behaarte Blatt des Präputiums dem Blasenlumen zugewendet, während das innere Blatt den Abschluss nach aussen bildete. Anfangs floss noch etwas Harn nach aussen ab, später schloss sich die kleine Fistel und der Hund war vollständig continent. Nach 6 Wochen bildete sich dicht hinter der Operationsstelle ein haselnussgrosser Abscess, wahrscheinlich — es war mit Seide genäht worden — durch ein Concrement gebildet, denn nach Durchbruch des Abscesses war wieder eine Urinfistel vorhanden. 8 Tage nach dem Entstehen der zweiten Fistel, also etwas über 8 Wochen nach dem operativen Schluss der Blasenspalte wurde der Hund getödtet. Blase mit der Bauchwand in toto excidirt, der Länge nach aufgeschnitten. Folgendes interessante Bild: In einer Vertiefung der vorderen Wand entsprechend der Stelle des früher in die Blase hineingeklappten Hautlappens ein etwa markstückgrosser, leicht graublau gefärbter, fast wie Perlmutter schillernder Bezirk. Der etwas geschlängelte, aber scharf begrenzte Rand dieses schon makroskopisch erkennbaren Epidermisgebietes überragte das Niveau der ein wenig gerötheten Schleimhaut. Epidermis nahm kein Wasser an, ein Beweis, dass sie an ihrer Oberfläche eingefettet war. Haare oder Concremente auf ihr nicht nachweisbar. Nach hinten zu führte eine noch nicht mit Epithel ausgekleidete Fistel durch die Bauchwand nach aussen. Fixation des ganzen Objectes in Müller-Formol.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes (vergl. Fig. No. 2).

Hornschicht scheint verdickt. Körnerschicht in der Mitte des Lappens 1—2 Zelllagen, nach den Rändern zu, wo auch das Stratum Malpighi massiger wird, 3—4 Zelllagen mit grossen, oft halbe Kerngrösse erreichenden Keratohyalinkörnchen erfüllt. Volumenzunahme beider Schichten wie auch sonst bei Epidermisneubildung. In der Epidermis ganz vereinzelte, im benachbarten Schleimhautepithel ziemlich reichliche Rundzelleninfiltration. Normal die Pigmentirung der Epidermis.

Interessant ist die Berührungsstelle. In einem Präparat stossen beide Epithelarten in senkrechter Ebene an einander, in einem andern überlagern die Epithelzellen die der Epidermis, in wieder andern beide Ränder umgebogen und noch eine Strecke in das subcutane Bindegewebe hineingewachsen, als wenn die Zellen in der Mitte zusammengeprallt und nach unten ausgewichen wären.

Grenze zwischen Epithel und Epidermis immer scharf, denn erstens ist das Protoplasma der Epidermiszelle dunkler tingirt, zweitens hat die Epithelzelle keine Intercellularbrücken und drittens ist der Kern derselben um die Hälfte grösser als der der Epidermiszelle. Subcutanes Zellgewebe wenig infiltrirt, nur an der Uebergangsstelle reichlichere Mengen Rundzellen. Die Mastzellen — sowohl in den oberflächlichen wie tiefen Schichten des Coriums recht reichlich anzutreffen — verschwinden plötzlich an der Grenze zwischen Corium und submucösem Gewebe in letzterem, und werden trotz starker Entzündung in ihm nicht mehr gefunden [1]). Haare und Haarbälge verkümmert. Die Talgdrüsen sind kleiner als in der Norm, enthalten oft Kerne von Stechäpfelform; manche davon schon so zerfallen, dass sie nur noch aus wirr durcheinander gerathenen Chromatinbälkchen bestehen. Die Schweissdrüsen durchweg vergrössert, mit einer colloidähnlichen Masse erfüllt. Im Innern dieser Drüsen oft Eiterkörperchen, einige sind mit Entzündungsproducten vollgepfropft, ohne dass die Umgebung gerade viel davon enthielte.

Resumé:

An die Stelle der Blasenschleimhaut gesetzt übt die Epidermis die ihr zugefallene Function zufriedenstellend aus. Zu Incrustationen giebt sie keinen Anlass, es sei denn, dass starke Haare in ihr vorhanden sind. Ihren Charakter zu verändern zeigt sie jedoch keine Neigung, während ihre Anhangsgebilde sich als nicht so widerstandsfähig erweisen.

3. Ersatz von Magenschleimhaut durch äussere Haut.

Bei einer grossen Katze wurde in der Gegend des Magens aus Haut und Unterhautzellgewebe ein etwa 6 cm langer und 3 cm breiter Lappen gebildet, dessen Stiel sich an der oralen Seite befand. Nachdem der Lappen von seiner Unterlage abpräparirt war, verkleinerte er sich um mehr als die Hälfte. Er wurde in Gaze gehüllt und nach vorn geschlagen. Darauf wurde in der Nähe des Stieles die Bauchhöhle durch einen Querschnitt eröffnet und der Magen hervorgeholt. In der Magenwand wurde dann ein fast markstückgrosser Defect gesetzt, und nun die caudale Kante des Lappens, die aber durch Umschlagen um 180° zur vordern gemacht war, mit der oralen Kante des Schleimhautdefectes vernäht. Entsprechend wurden auch die Seitenkanten vereinigt, so dass sich jetzt ein recht ansehnliches Stück Epidermis, mit seiner Oberfläche dem Lumen zugekehrt, im Magen befand. Nun wurde, soweit es möglich war, die durchtrennte Seromuscularis über das subcutane Bindegewebe des Lappens gezogen und vernäht. Von der Stelle an aber, wo die Naht zwischen Mucosa und Epidermis aufhörte, wurde die intacte Seromuscularis mit den Seitenkanten des Lappens vernäht und dadurch eine Art Witzel'sche Fistel gebildet, die zwar von aussen einen Zugang zum Magen gewährte, aber kein Aus-

[1]) Anmerk. Erwähnen will ich hier, dass sich die Granula der Mastzellen bei der Weigert'schen elastischen Faserfärbung recht intensiv blauschwarz färben.

fliessen von Mageninhalt gestattete. Um ganz sicher zu gehen, wurde noch der Eingang zum Schrägcanal und ein Theil des Canals selbst extraperitoneal gelagert. Schliesslich wurde Muskulatur, Fascie und Haut vereinigt, jedoch sehr vorsichtig, damit durch zu festes Zusammenschnüren die Circulation im Lappen nicht beeinträchtigt werde[1]).

Nach etwa 2 Wochen hatte sich die Fistel vollständig geschlossen. Das Thier frass gut und sah recht munter aus.

6 Wochen nach der Operation wird die Katze getödtet, der Magen mit der anliegenden vordern Bauchwand in toto herausgenommen, aufgeschnitten. Die Schleimhaut bietet makroskopisch keine Besonderheiten dar, nur scheint an der Stelle, an welcher der Lappen sich befinden sollte, eine Einsenkung vorhanden zu sein. Um nichts zu zerreissen, wird es vermieden, die Magenwand stark anzuspannen, es wird vielmehr gleich die ganze Einsenkung umschnitten und in Müller-Formol fixirt. Nach vollendeter Fixation haben sich die Schleimhautwülste zu beiden Seiten der Einsenkung verkleinert, und man kann jetzt wahrnehmen, dass das Magenepithel sich nicht bis auf den Boden des kleinen Divertikels fortsetzt. Es lag daher die Annahme nahe, dass sich dort noch Epidermis finden würde. Diesem Umstande ist es zuzuschreiben, dass beim Schneiden die Aufmerksamkeit hauptsächlich auf das Divertikel gerichtet war, welches, wie sich später herausstellte, aber nur ein Ulcus beherbergte, während gerade die Stelle des Präparats, die Epidermisreste enthielt, nicht beachtet wurde. Die wenigen, nur zufällig durch diese Stelle geführten Schnitte, vermögen nicht ein vollkommen tadelloses Bild der histologischen Verhältnisse zu geben, jedoch wird die richtige Auffassung des Ganzen dadurch glücklicherweise nicht erschwert.

Beschreibung eines mit Haematoxylin gefärbten Schnittes.

Die Schleimhaut des Magens zeigt in der Nähe des Epidermislappens unregelmässiges Aussehen. Magengrübchen und Magendrüsen sind nicht zu unterscheiden, eine Differenzirung in Haupt- und Belegzellen ist nicht eingetreten. Es sind einige unregelmässig geformte Cysten vorhanden. Das Epithel derselben ist an einigen Stellen schön cylindrisch mit grossem senkrecht zur Oberfläche gestellten Kern, an anderen Stellen aber ist es so platt, dass der Breitendurchmesser den Längsdurchmesser um mehr als die Hälfte übertrifft. In diesen Zellen ist auch die Längsachse des Kerns ähnlich wie bei den abgeplatteten Zellen des Pflasterepithels parallel mit der Oberfläche gerichtet. Eine Cyste ist erfüllt mit Rundzellen und Epithelien, die vollkommen den abgestossenen Alveolarepithelien der Lungen gleichen. Ueber dem Lappen selbst fehlt an vielen Stellen das Epithel. Hier ragt aus dem stark infiltrirten subcutanen Gewebe eine Anzahl der Länge nach getroffener Haare ins Mageninnere hinein. Bis zu einem dieser Haare hat sich das Cylinderepithel schon

[1]) Anmerk. Obige Operationsmethode verdanke ich Herrn Dr. Stieda, Assistenten an der hiesigen Königlichen chirurgischen Universitätsklinik, dem ich hierfür, sowie für seine gütige Unterstützung bei Ausführung mehrerer anderer Operationen auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche.

vorgeschoben, hört dann aber plötzlich mit einer schön ausgebildeten Cylinderzelle auf. Ein in die Tiefe Wuchern längs des Haares, wie es von Enderlen (4) längs eines Seidenfadens beschrieben ist, konnte nicht wahrgenommen werden. Einige Haare, die in einer anderen Ebene das Cylinderepithel der Mucosa durchbohren, machen in der Ebene des vorliegenden Schnittes noch einen tiefen Eindruck in dasselbe, wodurch die umgebenden Cylinderzellen oft pyramiden- und hantelförmige Gestalt erhalten. Die innere Wurzelscheide der Haare hat ihr normales Aussehen bewahrt, die äussere dagegen scheint bis auf einen kleinen Rest reducirt zu sein. Die Talgdrüsen haben ihren traubigen Bau verloren und sind zu langen schmalen Zapfen umgewandelt. Die einzelnen Zellen aber haben ihren Charakter nicht verändert und vor allem ihren grossen, sich schön färbenden Kern erhalten.

Resumé.

Dieser Fall scheint für eine Metaplasie des Plattenepithels der Epidermis in einfaches Cylinderepithel zu sprechen und somit eine Ausnahme zu bilden gegenüber den bisherigen Fällen, in denen die Epidermis so zähe ihre Eigenart bewahrt hat. Bei näherem Zusehen erkennt man aber bald, dass das Cylinderepithel, das sich auf dem Boden der Epidermis gebildet hat, nicht als das Ergebniss einer Metaplasie aufzufassen ist, sondern vielmehr in der Weise entstanden ist, dass die verhältnissmässig schlecht ernährte Epidermis der verdauenden Wirkung des Magensaftes anheimgefallen ist, und nun das dadurch entstandene Ulcus vom Rande her allmählich epithelisirt wird. Dass diese Ansicht die richtige ist, beweist ein Controllversuch. Das Thier wurde in diesem Falle schon eine Woche nach der Operation getödtet. Der aufgeschnittene Magen zeigte an seiner Vorderseite ein grosses mit Haaren besetztes Ulcus. Einige Wochen später hätte sich wahrscheinlich dasselbe Bild dargeboten, wie es oben beschrieben ist.

Schlusssätze des I. Theiles der Arbeit.

1. In morphologischer Hinsicht zeigt sich die Epidermis als gar nicht accommodationsfäsig an Schleimhaut. Sie grenzt sich vielmehr, wofern sie nicht zerstört wird, stets scharf von der Schleimhaut ab und bewahrt alle ihr zukommenden Eigenthümlichkeiten. Nur ihre Anhangsgebilde, wie Haare und Talgdrüsen, scheinen unter gewissen Bedingungen mehr geschädigt zu werden, wie sie selbst.

2. In functioneller Hinsicht kann die Epidermis sehr wohl Mund- und Blasenschleimhaut ersetzen, denn weder Speichel noch Harn vermögen ihre Oberfläche zu excoriiren. Nur dem Magensafte gelingt es, die oberflächlichen, schlecht ernährten Schichten zu zerstören.

II. Theil.

Untersuchungen über die Umwandlung von Schleimhaut zu Epidermis.

Die Literatur über Umwandlung von Schleimhaut zu Epidermis ist eine so reichhaltige, dass man schwerlich ein mit Schleimhaut ausgekleidetes Hohlorgan finden wird, in dem nicht eine solche Epidermoidisirung beobachtet ist. Ich nenne Rachen, Nase, Kehlkopf, Paukenhöhle, Harnapparat, Vagina, Uterus, Rectum, Gallenblase und Bronchien.

Die meisten Autoren nehmen eine Metaplasie, d. h. einen Vorgang an, bei dem sich aus den ursprünglich vorhandenen Zellindividuen neue Zellen mit anderen morphologischen und biologischen Eigenschaften bilden[1]), nur wenige begnügen sich nicht mit dieser nur gar zu leicht alle Schwierigkeiten beseitigenden Annahme, sondern ziehen zur Erklärung des ihnen vorliegenden Falles auch die Möglichkeit eines Hinüberwucherns des angrenzenden andersartigen Epithels oder die einer Abstammung von einem versprengten andersartigen Keime in den Bereich ihrer Erwägungen. Bevor ich jedoch näher auf die einzelnen Fälle eingehe, sei es mir gestattet, zunächst meine eigenen, experimentellen Untersuchungen über Epidermoidisirung von Schleimhäuten bekannt zu geben. Am Schlusse werde ich dann, indem ich die gewonnenen Resultate als Grundlage benutze, die einschlägige Literatur, soweit sie mir zugänglich war, kritisch beleuchten.

[1]) Anmerk. Mit dieser Auffassung, der Metaplasie, ist Hansemann (5) nicht einverstanden. Er sieht vielmehr darin, dass sich öfter verhorntes Plattenepithel an Stelle der normal vorhandenen Schleimhaut findet, nur eine Anpassung an veränderte Verhältnisse und möchte deshalb für solche Fälle lieber den Namen „histologische Accomodation“ eingeführt wissen.

Eigene experimentelle Untersuchungen.

Von der Anschauung ausgehend, dass die verschiedenen Schleimhäute auch eine verschiedene Fähigkeit sich zu epidermoidisiren besitzen müssten, dass z. B. die morphologisch und histogenetisch der Epidermis so nahe verwandte Mundschleimhaut leichter in äussere Haut übergehen müsste, wie die von ihr in jeder Beziehung differente Darmschleimhaut — von dieser Anschauung ausgehend, habe ich meine Versuche so eingerichtet, dass möglichst alle Schleimhauttypen zu denselben herangezogen wurden. Ich verwandte die Schleimhaut des Mundes und der Vagina als Typus des Plattenepithels, die der Blase als Typus des Uebergangsepithels und die des Darms und der Gallenblase als Typus des Cylinderepithels.

Als Metaplasie veranlassende Ursache werden von allen Autoren chronische Reize angenommen, mögen sie in einfacher Entzündung bestehen oder durch syphilitische oder tuberculöse Geschwüre hervorgerufen werden. Von diesen Reizen eignen sich für das Experiment nur chronische mechanische Insulte, denn diese lassen sich an allen Schleimhäuten leicht dadurch hervorrufen, dass man die betreffenden Schleimhäute auf operativem Wege an die Körperoberfläche bringt, wo sie allen Schädigungen preisgegeben sind. Die ungewohnte Berührung der Schleimhaut mit der Luft, die in Folge ihrer austrocknenden Wirkung recht günstig auf eine Epidermoidisirung hinwirken muss, lässt diese Methode aber als besonders vortheilhaft erscheinen. Dass die freie Berührung der Schleimhaut mit der Luft und die zahlreichen mechanischen Insulte auch wirklich im Stande sind, epidermoidale Veränderungen zu erzeugen, lehren die Epithelveränderungen, die wir weiter unten bei alten Uterus- und Vaginalprolapsen finden werden, bei denen es sich meist nur um eine Lageveränderung ohne sonstige Erkrankung der Vaginalschleimhaut handelt.

Versuche durch Transplantation von Schleimhaut auf äussere Haut die Umwandlung derselben in Epidermis zu beobachten, sind meines Wissens nach, wenn auch in ganz anderer Art, schon von Czerny (6) und Wölfler (2) gemacht worden. Auf diese Untersuchungen komme ich weiter unten ausführlicher zu sprechen.

A. Versuche mit geschichtetem Plattenepithel.

1. Ersatz von Epidermis durch Mundschleimhaut.

Der Gang der hierzu nöthigen Operation ist oben Seite 960 ausführlich beschrieben.

2 Wochen nach der Operation. Der Schleimhautlappen ist an seiner Oberfläche trocken. Die Pigmentirung erhalten. Risse oder Sprünge nicht aufgetreten. Zur Untersuchung wird ein Stückchen Schleimhaut sammt angrenzender Epidermis excidirt und in Müller-Formol fixirt.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes:

Die Schleimhaut mikroskopisch wenig verändert, nur die Kerne der oberflächlichsten Zellen stärker tingirt als normal. Das schöne Cylinderepithel des Ausführungsganges der Schleimdrüse geht in einem Präparate in der Höhe der Epidermis in geschichtetes Plattenepithel über, wobei das Cylinderepithel noch eine kurze Strecke das Plattenepithel bedeckt. Im Lumen finden sich, soweit es von Plattenepithel umgeben wird, zahlreiche polynucleäre Leukocyten. Nach dem Rande zu wird die Schleimhaut dicker und entsendet lange Zapfen in das darunter liegende Bindegewebe, ein Beweis, dass auch sie bei der Vernarbung aktiv thätig gewesen ist. Noch längere Zapfen, die sich unten öfter dichotomisch theilen, hat die neugebildete Epidermis in die Tiefe getrieben. Wie immer beträchtlich verdicktes Stratum granulosum, Hornschicht wenig entwickelt. An der Vereinigungsstelle mit der Schleimhaut biegt die Epidermis plötzlich nach unten um, so dass die keratohyalinhaltigen Zellen im mikroskopischen Präparat eine vertikal verlaufende Reihe bilden. An dieselben schliesst sich dann seitlich unmittelbar die Schleimhaut an. Dadurch wird ein Bild erzeugt, als ob die Epidermis sich durch einen Hornpanzer vor der Verschmelzung mit dem heranrückenden Schleimhautepithel schützen wolle. An den basalen Zellen keine scharfe Grenze zwischen Epidermis und Schleimhaut. Die Narbe im Bindegewebe ist sehr zellreich. Unter der Schleimhaut und unter der Epidermis vereinzelte Mastzellen.

4 Wochen nach der Operation. Die Oberfläche der transplantirten Schleimhaut vollständig trocken, frei von Rhagaden. Vereinzelte, leicht abziehbare Schuppen. Pigmentirung ist stärker geworden, so dass der Lappen jetzt schwarz aussieht. Das zur Untersuchung excidirte Stückchen wird in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Haemotoxylin gefärbten Schnittes:

In diesem Präparat sieht man nur einzelne kleine Papillen, wie sie an der Epidermis und der Mundschleimhaut normaler Weise vorkommen. Grenze der beiden Epithelarten im äussern Drittel der Narbe, sehr genau zu bestimmen, jedoch fehlt jedes Ausweichen, es scheint mittlerweile ein Ausgleich der Differenzen zu Stande gekommen zu sein. Uebergangsstelle deutlich durch den Unterschied in der Färbung des Protoplasmas der untern Zellschichten: in den

Epidermiszellen trübe und diffus blau, in den Schleimhautepithelien durchsichtig und viel weniger gefärbt. Auch durch das plötzliche und gleichzeitige Aufhören des Stratum corneum und granulosum die Grenze präcis zu bestimmen. In der sich anschliessenden ehemaligen Schleimhaut deutlich eine Differenzirung in zwei Schichten zu erkennen. Die unterste besteht aus einer Lage cylindrischer Zellen, der nach oben zu mehrere Lagen polygonaler Zellen aufgelagert sind. An einzelnen ziemlich ausgedehnten Stellen fehlt diese Zwischenschicht, es schliesst sich dann an die basalen Zellen die zweite Hauptschicht an, die sich durch ihre geringe Färbbarkeit mit Haematoxylin auszeichnet. Mit Pikrokarmin erscheint sie leuchtend gelb. Zusammengesetzt ist sie aus mehreren Lagen dicht aneinander gepresster Zellen, die einen meist ganz schmalen, intensiv gefärbten Kern erkennen lassen. Keratohyalingranula in der Schleimhaut nirgends. Reichliche Anhäufung von Pigment. Um zu entscheiden, ob es sich trotz des Mangels an Keratohyalin nicht doch um echtes Horn handle, wurden mehrere Schnitte nach der Gram'schen Methode gefärbt, nur einige wenige, ganz oberflächlich gelegene Zellen zeigten den typischen Farbenton, also die Reaction auf die fragliche Schicht angewendet negativ, an dem Stratum corneum und den Haaren der benachbarten Epidermis positiv. Hie und da eine Rundzelle. Mastzellen in gleicher Menge unter der Schleimhaut wie unter der Epidermis.

Hierbei will ich noch einen interessanten Befund erwähnen, den ich an einem andern hierher gehörigen Präparat gemacht habe. Dasselbe entstammt einem ähnlichen, aber insofern nicht gelungenen Versuch, als es nicht zur Verheilung des Schleimhautlappens mit der Epidermis, sondern zu einem freien Herabhängen desselben gekommen war. In diesem ebenfalls 4 Wochen nach der Operation entnommenen Präparat zeigt nun die Mundschleimhaut im Ganzen einen ähnlichen Bau wie oben beschrieben, bemerkenswerther Weise aber finden sich hier im Epithel, namentlich in den etwas dickern Partien, noch vereinzelte Mastzellen. Die grösste Anzahl derselben ist rund und befindet sich wahrscheinlich in kleinen Epithellücken, einige aber lassen deutlich Fortsätze erkennen, die sie zwischen die einzelnen Zellen vorgeschoben haben.

8 Wochen nach der Operation. Makroskopisch: Die in Lamellen erfolgende Abstossung der oberflächlichsten Zelllagen eine bedeutendere.

Mikroskopisch: Die im vorigen Fall oft nur aus einer Zelllage bestehende Keimschicht ist durchweg mächtiger geworden. Grenze zwischen Epidermis und Schleimhaut in der Mitte der Narbe. Die Hornreaction negativ.

12 Wochen nach der Operation. Von der trocken und pechschwarz aussehenden transplantirten Mundschleimhaut die oberflächlichsten Schichten in Form grosser Lamellen abziehbar. Das darunter liegende Epithel erscheint feucht. Zur Untersuchung wird ein kleines Stück sammt angrenzender Epidermis entnommen und in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Pikrokarmin gefärbten Schnittes:

Die Uebergangsstelle von Schleimhaut zu Epidermis hat sich zu Gunsten der letztern verschoben, so dass beinahe die ganze Bedeckung der Narbe von

äusserer, mit deutlichem Stratum granulosum und corneum versehener Haut gebildet wird. Mikroskopisch fällt an der Schleimhaut die Verdickung der obersten hornartigen Schicht auf. Dieselbe, leuchtend gelb, enthält zahlreiche schmale Kerne, die sich besser als bei Hämatoxylinfärbung von den Pigmentanhäufungen unterscheiden lassen. An einigen Stellen die oberflächlichsten Lagen in weiter Ausdehnung abgehoben und in den Zwischenräumen grosse Mengen in Zerfall begriffener, rother Blutkörperchen. Keine Keratochyalinkörnchen. Hornreaction unzweifelhaft positiv, denn namentlich die abgehobenen Partien zeigten eine Färbung, die sich in nichts von der des benachbarten Stratum corneum der Epidermis unterschied. Keimschicht etwas dicker geworden, darin vereinzelte Mitosen und einige wenige Rundzellen. Mastzellen finden sich in gleicher Weise unter der Schleimhaut wie auch unter der äussern Haut.

16 Wochen nach der Operation: Makroskopisch wie mikroskopisch ist der Befund vollkommen unverändert.

2. Ersatz von Epidermis durch Vaginalschleimhaut.

Da die Versuche mit gestielten Schleimhautlappen der Vagina nicht ganz einwandsfreie Bilder gaben, will ich den Leser mit der Beschreibung der betreffenden Präparate nicht aufhalten, sondern mich gleich zu 2 Fällen von altem Prolapsus uteri et vaginae wenden, die in der hiesigen Königlichen Universitäts-Frauenklinik operirt wurden. Das hierbei gewonnene Material ist mir von Herrn Prof. Dr. Winter, Director der Klinik, gütigst überlassen worden, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank ausspreche.

Wollte ich eine genaue Beschreibung jedes einzelnen Präparates geben, so würde ich mich vieler Wiederholungen schuldig machen und doch nicht viel Neues bringen, ich beschränke mich deshalb auf eine allgemeine Besprechung dieser Serie.

Wie schon längst bekannt, kommt es bei alten Vaginalprolapsen zu ausgedehnten Epidermoidisirungen der Schleimhaut. Eine solche Veränderung zeigt sich auch in meinen beiden Fällen. Jedoch betrifft die Epidermoidisirung nicht die ganze Schleimhaut, sondern es bleiben grosse, makroskopisch sich aber durch nichts auszeichnende Gebiete übrig, in denen der Bau der Schleimhaut in keiner Weise dem der äussern Haut gleicht. An solchen Stellen als oberflächlichste Schicht eine enorme dicke Lage grosser, blasenförmiger Zellen mit mehr oder weniger fragmentarischem Kern. An einer Uebergangsstelle zu den epidermoidisirten Partien fällt auf, dass mit dem Auftreten keratohyalinhaltiger Zellen die Kernfärbung der oberflächlichsten Schichten verschwindet. Dadurch ist der sichere Beweis erbracht, dass die Kernsubstanz bei der Keratohyalinbildung eine grosse Rolle spielt, wie schon mehrfach von verschiedenen Autoren hervorgehoben ist, z. B. von Unna (7) und Oppler (8).

In einem Präparat, aus der Gegend der Portio, unter dem verhornten Epithel zahlreiche, vielbuchtige, mit hohem Cylinderepithel ausgekleidete Drüsen, die manchmal bis dicht an die Oberfläche reichen. Eine Drüse scheint ihren Ausführungsgang verloren zu haben, denn in ihr ist es zu starker

Secretstauung und Abplattung des hohen Cylinderepithels gekommen. Es ist aus ihr mit andern Worten ein typisches Ovulum Nabothi geworden. Dieses Vorhandensein von Drüsen unter dem Plattenepithel spricht wohl mit grosser Sicherheit dafür, dass sich an jener Stelle einst Cervixepithel befunden hat. Meine Ansicht, wie dieser Wechsel des Epithelüberzugs zu Stande gekommen ist, werde ich später entwickeln. In einem Präparat in der Submucosa rings um eine tiefe Epitheleinsenkung eine grosse Anzahl vielkerniger Zellen, die grosse Aehnlichkeit mit Riesenzellen besitzen. Was dieselben hier zu bedeuten haben, vermag ich nicht anzugeben.

Resumé:

Die nahe Verwandtschaft des Epithels der Mundhöhle mit dem der Körperoberfläche und die zahlreichen in der Literatur erwähnten Fälle von Epidermoidisirung dieses Epithels liessen vermuthen, dass es auch beim Experiment eine Fülle von interessanten und für die Lehre der Metaplasie bedeutungsvollen Veränderungen erkennen lassen würde. Diese Vermuthung bestätigte sich jedoch sonderbarerweise nicht, denn selbst nach 16 Wochen langer Versuchsdauer zeigt die Mundschleimhaut im allgemeinen noch den normalen Bau. Das einzige, was sich geändert hat, ist das Aussehen der obersten Schicht. Sie ist etwas verbreitert und giebt in den beiden letzten Fällen eine nach Ernst (16) für Horn specifische Reaction. Auf diesen positiven Ausfall der Ernst'schen Reaction möchte ich nun nicht einen zu grossen Werth legen, vielmehr denselben als Beweis dafür ansehen, dass die Reaction recht unzuverlässig ist, dass sie auch ein positives Resultat giebt, wenn es sich, wie im vorliegenden Falle, nur um hornähnliche Substanzen handelt, da ja die Hauptkriterien echter Hornbildung, nämlich Kernlosigkeit der obersten Schicht und ein Stratum granulosum, fehlen. Die geringen Veränderungen aber, die in den 16 Wochen aufgetreten sind, möchte ich nur als rein physikalisches Phänomen betrachten, das durch die austrocknende Wirkung der Luft hervorgerufen ist. Dass aber geschichtetes Plattenepithel aus sich heraus auch wirkliche Epidermis bilden kann, das beweisen die Untersuchungen an alten Vaginal- und Uterusprolapsen; denn in diesen Fällen ist eine andere Erklärung für die epidermoidalen Veränderungen wegen des allmäligen Ueberganges von echter Epidermis zu epidermisähnlicher Bekleidung und wegen des häufigen Wechsels zwischen beiden nicht gut möglich.

B. Versuche mit Uebergangsepithel.

Bei einer Hündin wurde in der Gegend der Harnblase die Bauchhöhle durch einen Längsschnitt in der Medianlinie eröffnet und die Blase möglichst weit hervorgezogen. Dicht um den Blasenhals herum wurde dann Peritoneum, Muskulatur und Fascie der vordern Bauchwand wieder vereinigt. Nun wurde die Blase durch einen Längsschnitt, der bis zum Fundus reichte, eröffnet und die beiden Hälften wie ein Buch auseinandergeschlagen. Auf diese Weise war es möglich, fast die ganze Blasenschleimhaut an die Körperoberfläche zu bringen. Damit sie aber auch nach aussen gewendet blieb, wurde von der anliegenden Epidermis zu beiden Seiten ein entsprechendes Stück excidirt und nun die Blasenschleimhaut mit der äussern Haut vernäht.

Während der folgenden Tage war die Schleimhaut intensiv geröthet und stark geschwollen. Nach einer Woche aber fing sie an, mehr und mehr abzublassen und abzuschwellen, und nach zwei Wochen konnte man längs des Wundrandes auf der scheinbar nur noch mässig entzündeten Schleimhaut eine schmale, weissliche Zone bemerken. Dieselbe wurde rasch deutlicher und erreichte

nach 3 Wochen eine Breite von 5—6 mm. Die Farbe dieses Gebietes war grauweiss und leicht irisirend, der Rand nach der Schleimhaut zu scharf und steil abfallend. Die Deutung dieses Befundes war leicht. Es handelte sich um neugebildete Epidermis, die vom Rande her die entzündliche Blasenschleimhaut überwuchert hatte. Zur Untersuchung wurde ein schmales Stückchen, das Schleimhaut, neugebildete und alte Epidermis enthielt, excidirt und in Müller-Formol fixirt.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes (vergl. Fig. No. 3).

Je mehr man sich dem ursprünglichen Wundrande nähert, um so dicker wird die Epidermis und um so höher werden die Papillen. Hornschicht und Körnerschicht mächtig entwickelt; letztere besteht oft aus 7—8 Zelllagen und enthält auffallend grosse Granula. Etwa 2 mm vom Rande entfernt wird die Epidermis plötzlich dünner und zeigt nur geringe Zapfenbildung. Gleichzeitig hört an der Oberfläche die durch Haematoxylin sich diffus blau färbende Hornschicht auf. Als Fortsetzung derselben findet man vielmehr eine schmale, fast farblos und homogen erscheinende Zone, in der noch hier und da ein Kern seine Tinctionsfähigkeit erhalten hat. In einem mit Pikrokarmin gefärbten Präparat erscheint diese Zone leicht gelb gefärbt. Die auf dieselbe angewandte Hornreaction mit Hülfe der Gram'schen Bakterienfärbemethode ergab aber ein negatives Resultat, während die an anderen Stellen des Präparates vorhandene Hornschicht intensiv blau gefärbt wurde.

Zusammen mit dem Stratum corneum hört auch, wenn auch nicht so plötzlich, das Stratum granulosum auf und geht in eine sowohl nach unten wie oben gut abgrenzbare Schicht sehr platter Zellen mit schmalem, intensiv gefärbtem Kern über. Betrachtet man einen solchen Kern genauer, so findet

man, dass er zum grössten Theil aus aneinander gereihten feinen, den Keratohyalinkörnern ähnlichen Granulis besteht. Noch weiter nach dem Schleimhautrande zu verwischt sich die erwähnte Schicht, und die Kerne nehmen zumeist wieder Kugelform an. Die entzündlichen Erscheinungen in der neugebildeten Epidermis sind gering. In den untersten Zellschichten häufig Mitosen.

Die junge Epidermis geht streng genommen überhaupt nicht in die Schleimhaut über, sondern sie überragt in ihrer ganzen Dicke, das sind 12 bis 15 Zelllagen, das Niveau derselben. Sie hat also die Schleimhaut nicht etwa bloss verdrängt, sondern sie ist sogar, die Schleimhaut als Mutterboden benutzend, eine kurze Strecke über sie hinweggewachsen. Der steil zur Mucosa abfallende Rand ist bis zur halben Höhe mit zahlreichen Eiterkörperchen bedeckt, sodass ein Bild entsteht, als ob die wuchernde Epidermis die auf der Schleimhaut vorhandenen, entzündlichen Elemente vor sich hergetrieben habe.

Das Schleimhautepithel ist um das Doppelte verdickt und von zahllosen mono- und polynucleären Leucocyten durchsetzt. Auch enthält es viele strotzend mit Blutgefüllte Capillaren. Trotzdem ist die Abgrenzung gegen das submucöse Gewebe verhältnissmässig scharf. Die Oberfläche der Schleimhaut ist fast durchweg fibrinoid degenerirt. An manchen Stellen erstreckt sich diese Degeneration tiefer ins Epithel hinein, an wieder andern betrifft sie nur die oberflächlichen Zellen. Während die Kerne der meisten Zellen blass gefärbt sind, findet man namentlich in den tiefsten Schichten des Epithels oft solche, die feinste, intensiv gefärbte Granula ähnlich denen der Mastzellen enthalten. Bei schwacher Vergrösserung ist dieser Unterschied besonders deutlich. Dieses selbe Epithel setzt sich nun, worauf schon oben hingewiesen wurde, eine kurze Strecke unter die neugebildete Epidermis fort, bis es allmählich, indem es immer reicher an Capillaren und Bindegewebszellen wird, in richtiges Bindewebe übergeht. Mastzellen lassen sich in der Submucosa nicht nachweisen, während das angrenzende ältere subcutane Gewebe deren ziemlich viele enthält.

6 Wochen nach der Operation. Die grauweisse Epidermis-Zone ist um die Hälfte breiter geworden, sodass sie jetzt durchschnittlich 8 mm misst. Die ganze nach aussen verlagerte Blasenschleimhaut ist inzwischen stark geschrumpft, infolge dessen berühren sich die gegenüberliegenden Epidermisränder fast in ganzer Ausdehnung. Das Wenige, das noch von Schleimhaut vorliegt, macht den Eindruck, als ob es sich im Stadium eines mässigen Katarrhs befindet.

Schon zu Anfang der letzten Woche hatten sich am Uebergang zwischen alter und frisch gewucherter Epidermis mehrere, den Psoriasis Efflorescenzen ähnliche Pusteln gebildet, die allmählich an Grösse zunahmen und mit einander confluirten. Da auch an der ganzen übrigen Bauchseite bald ähnliche Pusteln aufschossen, und das Thier darunter schwer zu leiden schien, so wurde es 6 Wochen post operationem getödtet.

Das zur mikroskopischen Untersuchung entnommene Material wird in Alkohol fixirt, es enthält ausser der Uebergangsstelle noch eine der erwähnten Pusteln.

Beschreibung eines mit Hämatoxylin gefärbten Schnittes.

Entsprechend der Pustel im Corium eine starke Infiltration mit Rundzellen und Eiterkörperchen. Die darüber liegende Epidermis zeigt keine Kernfärbung mehr, aber reichliche Einlagerung theils krystallinischer, theils amorpher Harnsalze. An der Epidermis weiter nach ihrem Rande zu starke Faltenbildung, ein Beweis, dass es hier schon zu secundärer Schrumpfung gekommen ist. Im Uebrigen zeigt die Epidermis ein Verhalten, wie wir es schon öfter genauer kennen gelernt haben, und wie es für noch im Wachsthum begriffene Epidermis geradezu charakteristisch ist. Horn- und Körnerschicht gehen allmählich in eine Schicht platter Zellen mit stäbchenförmigem Kern über. Dieser Schicht aufgelagert sind zahlreiche, meist schon im Zerfall begriffene, fest zusammenhängende Zellen der benachbarten Blasenschleimhaut, leicht kenntlich an ihrem grossen, ovalen Kern. Nähert man sich dem Rande der Epidermis, so schieben sich die untersten Zellen des Stratum Malpighi noch eine ganze Strecke unter das Blasenepithel, dasselbe mehr und mehr abhebend. Grenze zwischen beiden Epithelarten ist scharf, ganz schmale, weissliche Linie. Bei starker Vergrösserung ist dieselbe nicht weniger deutlich, denn auf einer Seite polygonale, gut gegen einander abgrenzbare Zellen mit Intercellularbrücken, auf der anderen Seite dagegen mehr rundliche und nicht so gut von einander abgrenzbare Elemente ohne Intercellularbrücken. Das sich anschliessende Blasenepithel zeigt leichten Katarrh. Unter der Schleimhaut keine Mastzellen, im Corium und subcutanen Gewebe, namentlich in den ältern Partien ziemlich zahlreiche. Also normal keine Mastzellen in der Blasenschleimhaut, was auch sehr gut übereinstimmt mit dem S. 965 angegebenen Befund.

12 Wochen nach der Operation.

Das Experiment wurde an einer andern Hündin wiederholt. Das Verhalten der Blasenschleimhaut war ein ganz ähnliches, d. h. Ende der zweiten Woche setzte die Epidermiswucherung ein, verbreitete sich dann immer mehr nach dem Centrum und gewährte, soweit man es makroskopisch beurtheilen konnte, auch dasselbe Aussehen. Aus diesem Grunde und auch deshalb, weil die häufige Excision als begünstigendes Moment für die Pustelbildung erachtet wurde, verzichtete ich auf eine mikroskopische Untersuchung der ersten Stadien. Hierdurch war es möglich, den so störenden Ausschlag längere Zeit hintanzuhalten. Nach 6 Wochen machte sich ein anderer Uebelstand bemerkbar. Die anfangs nach aussen verlagerte Schleimhaut verschwand infolge Narbenzug immer mehr in der Tiefe, so dass schliesslich nur ein Bruchtheil — etwa $^1/_3$ — an der Körperoberfläche verblieb. Soweit die Schleimhaut vorlag, war sie von Epidermis überwuchert, ein Vordringen der Epidermis in den durch die gegenüberliegenden Schleimhautfalten abgeschlossenen Theil der Blase war auch am Ende des Versuchs, das ist 12 Wochen post operationem, nicht bemerkbar. Eine Erklärung dieser scheinbar sehr merkwürdigen Thatsache ist nicht schwierig. Nachdem ein Theil der Blase durch Retraction in die Tiefe sich gegen die gröbsten Insulte geschützt hatte, kam die Schleim-

haut wieder unter annähernd physiologische Bedingungen, erholte sich und setzte dem Andringen der Epidermis energischen Widerstand entgegen. Wäre es möglich gewesen, einen genügend starken chronischen Reiz von innen her, d. h. von den Nieren her auszuüben, so würde, davon bin ich überzeugt, das Wachsthum der Epidermis nicht eher aufgehört haben, als bis sie, ganz wie in dem von Liebenow (9) veröffentlichten Fall, die Schleimhaut der Blase, der Ureteren und des Nierenbeckens überwuchert hätte.

Beschreibung eines in Alkohol fixirten und mit Hämatoxylin gefärbten Schnittes.

Uebergang zwischen Epidermis und Schleimhaut ziemlich unvermittelt, jedoch ist es nicht möglich zu unterscheiden, welche Zellen zur Epidermis und welche zur Schleimhaut zu rechnen sind. Die Kerne, soweit sie den in den Vertiefungen der Schleimhaut gelegenen Zellen angehören, zeigen eine normale Form und Tinction, während die dem Blasenlumen zugewandten Zellen etwas intensiver gefärbte Kerne von unregelmässig eckiger, tetraederähnlicher Gestalt haben. In dem Epithel der Buchten rundliche Lücken, welche etwa viermal so gross wie eine Epithelzelle sind und oft mehrere Eiterkörperchen enthalten. Bei einzelnen Lücken kann man deutlich sehen, dass die angrenzenden Zellen einem gewissen Drucke ausgesetzt gewesen sind, da sie eine flache oder leicht gewölbte Gestalt angenommen haben. Damit ist die Vermuthung, dass es sich hierbei vielleicht um ein Kunstproduct handle, widerlegt. Mastzellen nicht vorhanden.

Resumé.

Uebergangsepithel erweist sich als sehr wenig widerstandsfähig gegen Schädigungen. Bringt man es an die Körperoberfläche, so wird es in kurzer Zeit von der heranrückenden Epidermis verdrängt oder gar überwuchert. Eine allmälige Umwandlung von Uebergangsepithel in Epidermis konnte experimentell selbst nach 12 Wochen langer Versuchsdauer nicht gefunden werden.

C. Versuche mit Cylinderepithel.

1. Ersatz von Epidermis durch Dünndarmschleimhaut.

Bei einem mittelgrossen Hunde wurde durch einen Längsschnitt in der Medianlinie die Bauchhöhle eröffnet. Die erste beste Dünndarmschlinge wurde hervorgeholt und aus ihrer Continuität ein etwa 5 cm langes, möglichst gut ernährtes Stück, das aber mit dem Mesenterium in Verbindung blieb, resecirt. Unter möglichster Schonung des Stieles wurde es zunächst beiseite gelegt und erst die Continuität des Darmes durch exacte Naht wieder hergestellt und der Darm in die Bauchhöhle versenkt. Nachdem auch noch die Bauchwunde durch Naht des Peritoneums, der Musculatur und der Fascie soweit verengt war, dass gerade der Stiel ohne Beeinträchtigung der Circulation hindurchging, wurde

das bei Seite gelegte Darmstück an der dem Mesenterialansatz gegenüber liegenden Seite der Länge nach aufgeschnitten. Entsprechend der Grösse des auseinander geklappten Darms wurde ein rechteckiges Stück Epidermis excidirt und dann nach vollkommener Blutstillung der Darm mit seiner Serosaseite in den Hautdefect gelegt. Schliesslich wurde Epidermis und Mucosa an allen vier Seiten durch Knopfnähte vereinigt.

Während der nächsten Tage war die Schleimhaut sehr stark geröthet und secernirte reichlich ein leicht gelbliches, klares Secret. Aber schon nach 2 Wochen hatte Röthung und übermässige Secretion nachgelassen. Ein kleines Stück, die Grenze zwischen Epidermis und Schleimhaut enthaltend, wurde excidirt und in Müller-Formol fixirt.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes:
(Vergl. Fig. No. 4.)

Die Epidermis nimmt nach der Schleimhaut hin in allen ihren Theilen an Dicke zu. Plötzlich aber hört dieselbe auf und es schliesst sich hieran, meist noch der Epidermis eine kurze Strecke aufliegend, das Cylinderepithel der Schleimhaut an. Die ersten Zellen sind niedrig und meist ganz regelmässig gestaltet, bald aber werden sie höher und genau cylindrisch. Ab und zu eine Rundzelle. Keine polynucleäre Leukocyten. Anfangs liegen die einzelnen Zellen noch ziemlich in einer Ebene, eine kurze Strecke weiter aber finden sich schon leichte Einsenkungen und Erhebungen, die erste Anlage der Zotten und Darmdrüsen. Auch Becherzellen sind in dem der Epidermis zunächst gelegenen Theil der Schleimhaut nicht vorhanden, je mehr man sich aber vom Rande entfernt, um so zahreicher werden sie, und schon am Boden der ersten grössern Epitheleinsenkung ist eine unmittelbar neben der andern gelegen. Von da an wird das Bild ein sehr complicirtes; in einem Gesichtsfelde längs- und quergetroffene Zotten neben zahlreichen rundlichen oder mehr unregelmässig geformten Drüsenquerschnitten. Ueberall hat ein glasiger, von einigen Rundzellen durchsetzter Schleim die Drüsenlumina und die Räume zwischen den Zotten erfüllt und ausgedehnt. Kerntheilungsfiguren nicht zu finden. Eine kurze Strecke weiter ändert sich das Aussehen der Darmschleimhaut vollkommen. Die Zotten und Drüsen nehmen wieder normale Lage und Gestalt an und die vorher so massenhaften Becherzellen verschwinden fast gänzlich. Nur hie und da findet man nahe der Oberfläche noch eine solche. Reichliche Mitosen. An einigen Drüsen 12—15 den verschiedensten Stadien angehörende Kerntheilungsfiguren, nicht in der Reihe der übrigen Zellkerne, sondern weiter nach der Oberfläche zu in dem sonst kernlosen Theil der Zelle gelegen, daher überaus deutlich und schon bei schwacher Vergrösserung leicht auffindbar. In einer beträchtlichen Ausdehnung fehlt an der Kuppe der Zotten das Epithel, es findet sich hier vielmehr eine dünne, mit Eiterzellen vermischte, fibrinoide Masse, die oft mit den benachbarten zu einer grössern Membran verschmilzt. Im submucösen Gewebe, ist namentlich die Gefässfüllung in den mit zahlreichen Becherzellen besetzten Zotten eine ganz enorme. Die Muscularis mucosae dagegen ist im Ganzen normal.

4 Wochen nach der Operation. Darmschleimhaut blasser als früher, wie mit einem zarten weisslichen Schleim bedeckt. Der Rand der Epidermis ist scharf und überragt etwas das Niveau der Schleimhaut. Ein weiteres Vordringen nicht mehr zu constatiren. Das mikroskopische Präparat von einem excidirten kleinen Stückchen gleicht in der Hauptsache vollkommen dem vorigen.

6 Wochen nach der Operation. Der makroskopische wie mikroskopische Befund unverändert.

8 Wochen nach der Operation. Makroskopisch nur Schrumpfung der Schleimhaut wahrzunehmen. Bei einer Excision zur mikroskopischen Untersuchung in Chloroformnarkose, die immer bei derartigen Excisionen angewendet wurde, bekam das vorher noch ganz muntere Thier einen schweren Collaps und ging ein. Bei der Section zeigte sich, dass der zur Darmschleimhaut führende Mesenterialstiel keineswegs obliterirt war, wie es Rutkowsky (10) angegeben hat, sondern er war vollständig frei von Adhäsionen und enthielt in seinem Innern auf dem Querschnitt deutlich klaffende Gefässlumina.

Beschreibung eines in Müller-Formol fixirten und in Hämatoxylin gefärbten Schnittes.

In der Nähe der Uebergangsstelle zur Epidermis zeigt das Cylinderepithel dasselbe Verhalten wie in dem oben ausführlich beschriebenen Präparat, nur scheinen die ersten Becherzellen näher dem Rande aufzutreten; sie sind auch hier bei weitem am zahlreichsten in den Grenzgebieten der Schleimhaut. Einige hypertrophische Zotten haben an ihren Seiten zahlreiche, oft ziemlich tiefe, aber regelmässig angeordnete Einsenkungen, so dass ganz das Bild einer der Länge nach durchschnittenen Schraube entsteht. Kerntheilungsfiguren sehr zahlreich. Die entzündlichen Erscheinungen sind namentlich in der Tunica propria und submucosa noch recht bedeutend. Ring- und Längsmuskulatur recht ansehnlich verdickt. Diese Dickenzunahme findet meines Erachtens zur Genüge ihre Erklärung in der starken Contraction, die der Darm nach Durchschneidung seiner Wand bei Gelegenheit der Operation zeigte. Eine richtige Hypertrophie darf man in diesem Falle wohl nicht annehmen. Zum Schluss möchte ich noch erwähnen, dass die grossen Ganglienzellen des Auerbach'schen und Meissner'schen Plexus ausgezeichnet erhalten und in grosser Zahl zwischen Längs- und Ringmuskulatur bezw. in der Submucosa zu finden sind.

12 Wochen nach der Operation. Das Fehlen jeglicher metaplastischer Veränderungen am Darmepithel, das man von vornherein wohl nicht vermuthet hätte, veranlasste mich, die Resultate der ersten Untersuchung an einem andern Hunde zu controlliren und die Versuchsdauer, wenn irgend möglich, noch zu verlängern.

Auch im zweiten Falle zeigte die Darmschleimhaut während der ersten Tage nach der Operation eine intensive Röthung und secernirte eine reichliche Menge einer gelblichen, alkalischen Flüssigkeit. Die Secretion war jedoch nicht immer gleich stark, sondern schien, wie aus Folgendem ersichtlich, ganz

auffallend vom Centralnervensystem beeinflusst zu werden. Um nämlich die Darmnaht nicht zu gefährden, erhielt der Hund an dem ersten Tage nach der Operation nichts und am zweiten Tage nur wenig zu fressen. Wurde nun den andern Thieren im benachbarten Käfig Nahrung gereicht, so zeigte auch der Hund ein starkes Verlangen danach, und man konnte wahrnehmen, wie in diesem Augenblick die nach aussen verpflanzte Darmschleimhaut bedeutend stärker zu secerniren anfing. Während für gewöhnlich 2—3 Tropfen in der Minute abgesondert wurden, stieg in einem solchen Moment die Secretion auf 10 Tropfen und mehr. Es scheint, als ob eine solche Beeinflussung der Darmsaftabsonderung durch das Centralnervensystem noch nicht bekannt ist, denn Hermann äussert sich in seinem Lehrbuch der Physiologie folgendermassen darüber: „Aus Thiry'schen Fisteln gewinnt man nur auf mechanische, elektrische oder chemische Reizung der Schleimhaut Secret. Ein äusserer Nerveneinfluss ist bisher nicht bekannt." Als der Hund an den folgenden Tagen Futter erhielt, konnte wohl auch bemerkt werden, dass die Secretion während des Fressens stärker wurde, doch war der Unterschied lange nicht so in die Augen fallend wie zu Anfang. Makroskopisch wie mikroskopisch war das Verhalten der Darmschleimhaut dasselbe wie im vorigen Falle.

Da sich nach 8 Wochen keine Andeutung einer Metaplasie fand, wurde der stark pulsirende Mesenterialstiel des Lappens nach Eröffnung der Bauchhöhle doppelt unterbunden und durchschnitten, damit das seines nervösen Einflusses beraubte Epithel dadurch vielleicht grössere Neigung erhalte, metaplastische Veränderungen einzugehen. Jedoch nach im Ganzen zwölfwöchentlicher Versuchsdauer zeigte die Darmschleimhaut noch keine Aenderung ihres Aussehens. Zur Untersuchung wurde ein schmaler Streifen Schleimhaut sammt der angrenzenden äussere Haut excidirt und in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Hämatoxylin gefärbten Schnittes.

An der Uebergangsstelle legt sich das Cylinderepithel eine Strecke über das geschichtete Plattenepithel, enthält aber schon von Anfang an zahlreiche Becherzellen. Die Zotten des Grenzgebietes oft von keulenförmiger Gestalt und wieder unregelmässig gelagert. In ihrem Innern enthalten sie zahlreiche und stark erweiterte Gefässe. Zwei sehr lange, aber verhältnismässig schmale Zotten, die inmitten anderer ganz normaler gelegen sind, sind an ihrem Fusse von normalem Epithel bekleidet, dasselbe wird aber nach der Kuppe zu immer platter und ist schliesslich von einfachem Plattenepithel nicht zu unterscheiden. Diese Formveränderung ist wohl durch starke Ausdehnung der Zotte von innen her bedingt. Die cubischen und selbst die noch mehr abgeplatteten Zellen produciren Schleim. Nur die ganz platten Zellen auf der Kuppe lassen keine Secretion mehr erkennen. Zahlreiche Kerntheilungsfiguren in den Drüsen. An der Oberfläche einiger Papillen eine mit Eiterkörperchen vermischte Fibrinschicht. Entzündung in der Schleimhaut bedeutend, nirgends Mastzellen, obwohl sie unter der benachbarten Epidermis in grosser Menge vorhanden sind. Darmganglien haben sich auch nach Durchschneidung des Stieles gut erhalten.

Ein 16 Wochen post operationem entnommenes Präparat von der nach aussen verpflanzten Dünndarmschleimhaut gleicht vollkommen dem eben beschriebenen.

2. Ersatz von Epidermis durch Gallenblasenschleimhaut.

Bei einer grossen Katze wurde die Bauchhöhle in der Gegend des untern Leberrandes eröffnet. Die sich einstellende gefüllte Gallenblase wurde soweit als möglich aus der Laparotomiewunde hervorgezogen und durch einige Nähte extraperitoneal gelagert. Nachdem nun auch Muskulatur und Fascie soweit als angängig vereinigt worden war, wurde der das Niveau der Bauchdecken überragende Theil der Gallenblase der Länge nach gespalten. Die beiden Hälften wurden dann zum Schluss mit der äusseren Haut durch Knopfnähte vereinigt. Die auf diese Weise an die Körperoberfläche gebrachte Gallenblasenschleimhaut hatte die Grösse eines Zweimarkstückes.

Während der folgenden Tage war die freiliegende Schleimhaut ausserordentlich stark geröthet. Aus der Fistel entleerte sich fortwährend eine reichliche Menge Galle. Obwohl das Thier anfangs recht munter war, magerte es doch bald stark ab, sodass es schon nach 2 Wochen getödtet werden musste. Da die Section nichts Pathologisches, insbesondere keine Peritonitis ergab, so musste man den fortwährenden Gallenverlust wohl als Ursache des Verfalles ansehen. Zur Untersuchung wurden 3 Stücke, die Grenze zwischen Schleimhaut und Epidermis enthaltend, herausgeschnitten und in Flemming'scher Lösung, in Müller-Formol und in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Schnittes:

An das Plattenepithel der Epidermis schliesst sich ohne vermittelnde Uebergangsformen sofort das Cylinderepithel der Gallenblasenschleimhaut an. Die ersten Zellen sind etwas niedriger als normal, liegen im Niveau der obersten Zellen der Epidermis. In einigen Präparaten bleiben auch die folgenden in dieser Ebene, in andern aber bildet die Schleimhaut gleich eine ziemlich tiefe Einsenkung, sodass die basalen Cylinderzellen der Epidermis und die Cylinderzellen der Mucosa mit ihrer Grundfläche sich beinahe berühren. Im weiteren Verlaufe ist die Oberfläche der Scheimhaut eben und zeigt nur die ersten Anfänge einer Drüsenbildung. Die Zellen dieser Region haben wieder ihre normale, hohe Cylinderform angenommen. Ab und zu eine Rundzelle. Kerntheilungsfiguren nirgends, desgleichen Becherzellen. Eine Strecke von dem Epidermislappen entfernt, beginnt der drüsige Bau der Schleimhaut. Diese Drüsen entschieden vermehrt und unregelmässig angeordnet. Von grösserer Bedeutung aber ist das Vorkommen richtiger Zotten in der nach aussen verlagerten Mucosa. Schon die Drüsensepta einer normalen Gallenblasenschleimhaut machen oft den Eindruck von frei in das Lumen hineinragenden Zotten, jedoch findet man in einem solchen Falle nie die für Zottenquerschnitte charakteristischen Bilder, nämlich ein bindegewebiges Centrum, an seiner Peripherie ringsum von Epithel umgeben. In dem vorliegenden Präparate aber muss es zu wirklich polypöser Wucherung des Drüsenrandes

gekommen sein, denn ziemlich oft sieht man an der Oberfläche die typischen Querschnittsbilder von Zotten. Einige dieser keulenförmig gestalteten Zotten sind so lang, dass sie um mehr als 2 mm die Schleimhaut überragen. In ihrem Innern bestehen sie aus einem sehr zellarmen, myxomatösen Gewebe, das namentlich bei Pikrokarminfärbung sehr schön hervortritt. Das sie umgebende Cylinderepithel ist in Folge des erhöhten inneren Drucks und der dadurch bedingten stärkeren Wanddehnung abgeplattet, sodass es dem einfachen Pflasterepithel sehr ähnlich wird. Die entzündlichen Veränderungen, in der ganzen Dicke der Gallenblasenwand recht beträchtlich. Mastzellen jedoch lassen sich nirgend nachweisen.

8 Wochen nach der Operation.

Der obige Versuch wurde mit einer geringen Modifikation an einer anderen Katze wiederholt. Um nämlich einen fortwährenden Gallenverlust zu vermeiden, wurde in diesem Falle nach Eröffnung der Bauchhöhle zuerst der Ductus cysticus doppelt unterbunden und durchtrennt. Zur grösseren Sicherheit wurden beide Stümpfe noch übernäht und durch Netz geschützt. Der Gang der übrigen Operation war dann genau derselbe wie im vorigen Fall. Die so an die Körperoberfläche gebrachte Gallenblasenschleimhaut hatte zu Anfang die Grösse eines Einmarkstücks. Allmählich aber wurde sie wieder mehr und mehr durch Narbencontraction in die Tiefe gezogen, sodass schliesslich nur ein Blindsack mit trichterförmiger Oeffnung übrig blieb, woraus sich aber fortwährend eine beträchtliche Menge ganz klarer, seröser Flüssigkeit entleerte. Die Grenze zwischen Schleimhaut und äusserer Haut war makroskopisch stets sehr deutlich und scharf. 8 Wochen nach der Operation wurde das gut genährte und gesund aussehende Thier getödtet. Zur Untersuchung wurde ein Stück von der Grenze zwischen Schleimhaut und Epidermis und ein den tieferen Partien des Blindsacks entsprechendes Stück Schleimhaut herausgeschnitten und in Müller-Formol bezw. in Alkohol fixirt.

Beschreibung eines in Haematoxylin gefärbten Präparates:

Das Cylinderepithel an der Uebergangsstelle zur Epidermis verhält sich genau so wie im vorigen Falle, nur sind hier die damals erst im Entstehen begriffenen Drüsen schon zu recht ansehnlichen Schläuchen herangewachsen. Ständiges Fehlen von Becherzellen. Nicht selten schön ausgebildete Mitosen, die in dem kernfreien, dem Lumen der Drüse zugekehrten Theil der Zelle gelegen sind. Enorme Hypertrophie der Schleimhaut, insbesondere ihres drüsigen Theils. 2 mm lange, fast gerade Schläuche, die nach der Tiefe zu sich noch mannigfach verästeln, sodass sie ganz den Eindruck einer zusammengesetzten tubulösen Drüse machen. Die polypösen Wucherungen an der Oberfläche treten ganz zurück, nur ab und zu sieht man den typischen Querschnitt einer Zotte.

In den tieferen Partien des Blindsacks erregt noch eine besondere Sorte von

Zellen unsere Aufmerksamkeit, nämlich grosse, runde Elemente mit meist peripher gelegenem Kern und leicht gekörntem Protoplasma; am reichlichsten in den oberen, häufig etwas aufgetriebenen Theilen der Drüsensepta unregelmässig im Bindegewebe vertheilt. Mastzellen sind es nicht, dazu ist die Tinction der Körnung zu gering. Vielleicht Plasmazellen. Die entzündlichen Erscheinnngen sind recht beträchtlich. In vielen Präparaten ist die stärkste Infiltration unterhalb der Uebergangsstelle des Platten- und Cylinderepithels zu finden. Es ist dies eine Beobachtung, die ich auch anderweitig bei ähnlichen Präparaten, z. B. beim Uebergang von Magen- in Oesophagusschleimhaut, einige Male gemacht habe.

Resumé.

Die Cylinderzelle hat in keinem Falle ihre Specifität eingebüsst und eine für die neuen physiologischen Bedingungen vortheilhaftere Form angenommen. Es ist auch garnicht der Zeitpunkt abzusehen, wo es zu einer Aenderung in morphologischer und physiologischer Hinsicht kommen wird, da sich z. B. im Darmepithel selbst nach 16 Wochen langer Versuchsdauer als Zeichen vollkommen ungeschwächter Lebensenergie noch zahlreiche Becherzellen und Mitosen vorfinden. Auffallend ist nur, dass die benachbarte Epidermis vor der stark entzündeten Schleimhaut Halt macht und nicht, wie bei der Blase, über dieselbe hinwegwuchert.

Die Frage über die Umwandlung von Schleimhaut in Epidermis erläutert an der Hand der bisher in der Literatur veröffentlichen Fälle, sowie eigener Beobachtungen.

Nachdem Virchow (11) durch seine Arbeit „Ueber Pachydermia laryngis" die Frage des Epithelmetaplasie wieder in Fluss gebracht hatte, erschien rasch wieder eine grosse Zahl von Arbeiten, in denen ähnliche Schleimhautveränderungen auch an andern Organen beschrieben wurden. Ich beabsichtige zunächst die Fälle anzuführen, in denen es sich um eine Epidermoidisirung von geschichtetem Plattenepithel handelt, dann solche, in denen Uebergangsepithel zu Epidermis geworden sein soll, und schliesslich solche Fälle, in denen man dem Cylinderepithel die Fähigkeit zugesprochen hat, der äussern Haut ähnlich zu werden.

1. Epidermoidisirung von geschichtetem Plattenepithel.

Wie schon oben hervorgehoben ist, erscheint es nicht gerade wunderbar, wenn geschichtetes Plattenepithel, wie z. B. das der Mundschleimhaut unter gewissen Umständen Veränderungen eingeht, wie sie sich sonst nur an der Epidermis finden. Ist doch das Mundschleimhautepithel sowohl in histologischer, wie auch histogenetischer Beziehung sehr nahe verwandt mit der äussern Haut. Es finden sich daher auch mannigfache Angaben in der Literatur, dass es hier zu einer Epidermoidisirung gekommen ist. Von diesen erwähne ich zunächst die Untersuchungen Severin's (12) über das Mundhöhlenepithel verschiedener Säugethiere, die ergeben haben, dass schon im normalen Zustande eines der Hauptkriterien für echte Verhornung, das Keratohyalin, in der Schleimhaut der Zunge und des harten Gaumens vorhanden ist. Und zwar sieht man in solchen Präparaten je nach dem Grade der Verhornung mehr oder weniger zahlreiche Keratohyalinkörner. Ganz ähnlich sind die Befunde Dinkler's (13), die er in seinem Fall von schwarzer Haarzunge erhoben hat. Er sagt: „Schon in normalem Zustande ist die Hornschicht der Zungenschleimhaut, besonders der Papillen, mächtiger entwickelt, als an allen andern Schleimhäuten. Wird die Epithelbildung nun auf Grund entzündlicher oder sonstwie erworbener pathologischer Ernährungsvorgänge im zugehörigen Papillarkörper gesteigert, so kann eine haarförmige Verlängerung der Papillae filiformes auftreten.“ Die meist vorhandene Braunfärbung ist nach ihm ein Degenerationsprocess. Siebenmann (14) und Friedland (15) veröffentlichen Fälle von Hyperkeratosen des „Waldeyerschen adenoiden Schlundrings“. Der erstere beschreibt die von ihm gefundenen Stacheln folgendermassen: „Sie bestehen theils aus geschichteten Lagen von kernlosen, verhornten Epithelien, theils aus einer homogenen Hornsubstanz, wie sie dem menschlichen Haar eigen ist. Irgend welche Entzündung war nicht vorhanden. Die dem Pfropf direct anliegenden Epithelzellen enthielten kleine, stark lichtbrechende Körner, welche sich mit Haematoxylin nicht färbten. Keratohyalin konnte in den Krypten nicht nachgewiesen werden.“ Auch Friedland (15) hebt hervor, dass er kein Keratohyalin gefunden habe.

Diese Thatsache ist wichtig, da sich daraus schliessen lässt,

dass Hyperkeratosen ohne Vorkommen von Keratohyalin nicht so selten sind. Fehlt nun das Keratohyalin, so darf es bei dem innigen Nexus, der zwischen dieser Substanz und der Kernlosigkeit des Stratum corneum besteht, nicht weiter Wunder nehmen, dass sich die Kerne in der oberflächlichsten Schicht erhalten haben. Ob man aber ein derartiges Epithel „Hornhaut" nennen kann, auch wenn die Ernst'sche Hornreaction (16) positiv ausfällt, möchte ich, wie S. 19 näher angegeben ist, bezweifeln.

Auf die Arbeit Virchow's (11) über „Pachydermia laryngis", die schon oben (l. c. S. 29) erwähnt ist, gehe ich nicht ein, da auch hier nur von einer Verdickung und Epidermoidisirung des schon normalerweise an den wahren Stimmbändern vorhandenen Plattenepithels die Rede ist.

Ganz ähnliche Veränderungen wie am Mundhöhlenepithel sind auch an der Schleimhaut der Vagina beobachtet worden, wenn sie, wie beim Prolaps, eine Zeit lang dem austrocknenden Einflusse der Luft ausgesetzt war. Nach Posener (18) ist zwar das Epithel der Vagina nicht zu vergleichen mit dem der Mnndhöhle, „denn entwicklungsgeschichtlich zeigt sich, dass die Vagina das Product der Verschmelzung der Müller'schen Gänge ist, die sich wieder aus dem mittlern Keimblatt entwickeln." Ich glaube aber, dass diese Ansicht, soweit sie das Epithel betrifft, nicht zu Recht besteht, dass das Plattenepithel der Vagina von den äussern Geschlechtstheilen aus in dieselbe hineingewuchert ist. Infolge dessen habe ich auch das Plattenepithel der Vagina vollkommen gleichgestellt dem der Mundschleimhaut, zumal als beide Epithelarten sich morphologisch durch Nichts von einander unterscheiden.

2. Epidermoidisirung von Uebergangsepithel.

Vom Uebergangsepithel, wie es sich in den ableitenden Harnwegen findet, haben meine Versuche zur Evidenz erwiesen, dass es in stark entzündlichem Zustande dem Andrängen der Epidermis nicht widerstehen kann, sondern leicht und schnell von ihr überwuchert oder verdrängt wird. Dass dieser Befund durchaus nicht einzig dastehend ist, beweist eine Angabe Gläser's (19), dass er bei Frauen öfter Harnblasen gesehen habe, in die Epidermis durch die Urethra hineingewachsen war, wo sich dann die Grenze zwischen Epidermis und normaler Schleimhaut als scharfe Linie

markirte. Wie weit ein solches allmäliges Hinüberwachsen der Epidermis über die in chronischer Entzündung und Granulationsbildung befindliche Schleimhaut der Harnwege stattfinden kann, dafür mag der von Liebenow (9) veröffentlichte Fall als Beispiel dienen, in dem es von einer alten Urethralfistel aus zu ausgedehnter Epidermisüberhäutung der Blase, der Ureteren, Nierenbecken und selbst der Nierenkelche gekommen war. In dieser Weise, d. h. durch Hinüberwuchern der Epidermis vom Orificium externum urethrae aus ist meiner Ansicht nach der grösste Theil der Fälle von Epidermoidisirung der Harnwege zu erklären. Jedoch muss zugegeben werden, dass es hierher gehörige Fälle giebt, in denen, wenn man nicht zu ganz gekünstelten Hypothesen greifen will, das Vorkommen einer Metaplasie des Uebergangsepithels nicht ganz von der Hand zu weisen ist.

Zu diesen gehört zunächst der von Beselin (20) beschriebene Fall von cholesteatomartiger Desquamation im Nierenbecken bei primärer Tuberculose derselben Niere. Hier fand sich nur auf das Nierenbecken beschränkt der zugehörige Ureter zeigte keine Abweichung von der Norm — ein geschichtetes Plattenepithel, das ganz dem der Epidermis glich, nur liessen sich unter dem kernlosen Stratum corneum keine Keratohyalinkörnchen nachweisen. Einen ganz ähnlichen Befund machte Leber (21) zufällig bei einem an Keratomalacie verstorbenen Kinde. Hier zeigte sich an beiden Nieren, und das ist das Auffallende, das Epithel der Kelche und Papillenspitzen hochgradig verdickt und von einer atlasglänzenden Masse bedeckt. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand man unter dem Stratum corneum eine Schicht „heller Tröpfchen", die man meiner Ansicht nach wohl als Keratohyalingranula ansehen kann, obwohl Leber sich über die Natur der Tröpfchen nicht weiter äussert.

Diese Fälle, in denen sich die Epithelveränderung allein auf die oberen Harnwege beschränkt und dann meist doppelseitig vorfindet, sind es, die fast als Beweis dafür angesehen werden können, dass Uebergangsepithel unter gewissen Umständen die Fähigkeit besitzt, aus sich heraus horniges Plattenepithel zu bilden. Leber zwar giebt für seinen Fall eine andere Erklärung. Er will die von ihm entdeckten „Xerosebacillen", die sich ausser auf der Conjunctiva auch auf der Schleimhaut der Nierenkelche und Papillen

fanden, für die Epidermoidisirung verantwortlich machen. Jedoch scheint diese Hypothese wenig Anklang gefunden zu haben.

Ob auch die Epithelveränderungen, die ich bei zwei Fällen von angeborener Blasenspalte fand, durch Metaplasie zu erklären sind, muss ich dahingestellt sein lassen, doch scheint das weiter unten näher zu beschreibende Aussehen des Epithels und die Art, wie keratohyalinhaltige Stellen mit keratohyalinfreien abwechseln, mehr zu Gunsten einer Metaplasie zu sprechen.

In dem ersten der erwähnten Fälle handelte es sich um ein zwölf-, in dem zweiten um ein achtjähriges Individuum, die beide in der hiesigen chirurgischen Klinik durch Implantation der Ureteren in den Darm und Excision der restirenden Blasenschleimhaut von ihrem Leiden befreit worden waren. Das bei Gelegenheit dieser Operation gewonnene Schleimhautmaterial wurde seiner Zeit von Herrn Dr. Ehrhardt, Assistenten an der Klinik, gesammelt und in liebenswürdiger Weise mir zur Untersuchung überlassen.

Mikroskopisch bietet die Blasenschleimhaut folgendes Bild dar (Färbung mit Pikrokarmin):

Das Epithel ist enorm verdickt und von hohen, fast bis zur Oberfläche reichenden, aber ausserordentlich feinen Papillen durchsetzt. Die unterste Lage desselben besteht aus ziemlich hohen, cylindrischen Zellen mit senkrecht gestellter Längsachse. Darauf folgen grosse, polygonale Zellen mit ziemlich dunkel gefärbtem Protoplasma und grossem Kern. Je mehr man sich aber der Oberfläche nähert, um so heller wird das Protoplasma, und um so kleiner und unregelmässiger der Kern. An einigen Stellen des Präparates wird das Protoplasma der obern Epithelzellen so durchsichtig, dass bei starker Vergrösserung die Zellgrenzen infolge der grössern Lichtbrechung der Zellmembran als dunkle Linien erscheinen, wodurch eine grosse Aehnlichkeit mit dem facettirten Insektenauge entsteht. An andern Stellen wieder bewahrt das Protoplasma der obern Zellen dasselbe Aussehen wie das der untersten Zellschichten, dann aber findet man ganz nahe der Oberfläche feinste Keratohyalinkörnchen um den Kern. Schon eine kurze Strecke seitwärts hört die Keratohyalinzone manchmal auf, und man findet dann wieder die erwähnten glasigen Zellen. Alle Partien des Epithels, von einer kernlosen, dem Stratum corneum der Epidermis vollständig gleichenden Schicht bedeckt. Dieselbe erscheint bei Pikrokarminfärbung leuchtend gelb und giebt, nach der Gram'schen Methode behandelt, fast durchweg die bekannte blau-violette Färbung. Im submucösen Gewebe und im Epithel ausserordentlich vielgestaltige Pigmentzellen sichtbar. Die einen sind gross und besitzen nur wenige plumpe Ausläufer: Diese Form ist im Bindegewebe vorherrschend. Andere hingegen sind zierlich und entsenden zahlreiche, feinste Fortsätze, die sich weithin zwischen den einzelnen Zellen vor-

schieden: Diese Sorte findet sich hauptsächlich zwischen der basalen Cylinderschicht und hat mit den vielstrahligen Gliazellen des Centralnervensystems die grösste Aehnlichkeit. Wieder andere bestehen nur aus einem Gewirr feinster Fäden, die aus aneinander gereihten Körnchen gebildet sind, sodass ein Vergleich mit Streptococcenketten nicht unpassend erscheint. Woher diese Pigmentzellen stammen, und welche Bedeutung sie haben, ist mir unklar geblieben. Sowohl das Epithel, wie auch das unter dem Epithel gelegene Bindegewebe ist von ziemlich vielen mono- und polynucleären Leukocyten durchsetzt.

Das zweite Präparat sieht dem eben beschriebenen sehr ähnlich, nur fehlt hier jede Spur von Pigment und Keratohyalin. Trotzdem aber ergab die Ernst'sche Hornreaction auch hier fast durchweg ein positives Resultat.

In einem andern Falle von ausgedehnter Epidermoidisirung der Harnwege, der mir von Herrn Geheimrath Neumann, Director des hiesigen Königlichen pathologischen Instituts, in liebenswürdiger Weise zur Untersuchung überlassen wurde, schien es zu Anfang, als ob nur die Annahme einer Metaplasie die Erklärung für die Epithelveränderung geben könnte. Später jedoch zeigte sich, dass diese Annahme durchaus nicht so einwandsfrei sei, sondern dass noch immer die Möglichkeit eines Hineinwucherns der Epidermis durch die Urethra offen bleibe. Da derartige Fälle ziemlich selten veröffentlicht sind, sei es mir gestattet, etwas näher auf diesen einzugehen.

Bei der makroskopischen Betrachtung sah man Blase und Ureteren mit einer beträchtlichen Zahl kleinerer und grösserer, weisser Plaques übersät, die theils isolirt waren, theils aber durch schmale Brücken mit einander in Verbindung standen. In der Blase hatten sie im Ganzen eine runde Form, in den Ureteren jedoch übertraf der Längsdurchmesser um das Mehrfache den Breitendurchmesser, wodurch ein streifiges Aussehen derselben zu Stande kam. Die Plaques waren scharf begrenzt und überragten besonders in den Ureteren die benachbarte Schleimhaut ganz bedeutend. Berührte man sie mit dem Finger, so machten sie den Eindruck von starren Hornplatten. In der Blase waren sie nur rings um die Einmündungsstelle der Harnleiter schön ausgebildet. Im Blasenhals fehlten sie ganz. Auch die Ureteren zeigten keine gleichmässige Vertheilung der Hornplatten. In dem einen reichten sie fast bis zum Nierenbecken, in dem andern aber hörten sie plötzlich im obern Drittel auf, unmittelbar unter einer hochgradigen Stricture. Legte man die aufgeschnittenen Ureteren zu einem Schlauche zusammen, so stiessen die Hornschilde, indem die dazwischen liegende Schleimhaut in der Tiefe verschwand, mit ihren Seitenkanten aneinander und bildeten auf diese Weise ein starrwandiges Rohr.

Im mikroskopischen Präparat zeigt nun das Epithel an den am hochgradigsten veränderten Stellen ganz den Bau der äussern Haut. Man sieht

hohe Papillen, ein Stratum Malpighi, eine Körnerschicht, ein mächtiges, kernloses Stratum corneum und Stachelzellen. An andern Stellen, die etwas weniger verhärtet waren, ist oft eine Körnerschicht nicht vorhanden, und man bemerkt dann in den mit Pikrokarmin gefärbten Präparaten lange, spindelförmige Kerne in dem intensiv gelben Stratum corneum. Zwischen den Hornplatten fehlt meist das Epithel — es hat dem gleich nach dem Tode einsetzenden Macerationsprocess nicht widerstehen können. Das submucöse Gewebe ist an diesen Stellen stark kleinzellig infiltrirt.

Soweit scheint es also, als ob die Epidermis wirklich aus dem Uebergangsepithel hervorgegangen sei, da ja bei der Betrachtung mit blossem Auge der Blasenhals und die Urethra, so weit sie mit entfernt war, sich in nichts von den zwischen den Hornschilden gelegenen Partien unterschied. Bei der mikroskopischen Untersuchung jedoch zeigte sich, dass hier das Epithel nicht abgestossen war, sondern dass es ebenfalls epidermoidale Veränderungen, wenn auch in geringerem Grade, erlitten hatte. Hält man dies fest, so wird man wohl zugeben müssen, dass die Möglichkeit eines Hinüberwachsens der Epidermis nicht absolut ausgeschlossen erscheint, wenn es auch auffallend ist, dass die epidermoidalen Veränderungen an Urethra und Blasenhals im Vergleich zu denen der Ureteren verhältnissmässig gering sind.

Was nun für eine so ausgedehnte Epidermoidisirung sehr wahrscheinlich ist, muss für Epithelveränderungen, die sich nur auf die Harnröhre beschränken, erst recht plausibel sein. Ich glaube deshalb, dass eine grosse Zahl der Fälle, in denen man über gonorrhoischen Strikturen Epidermis gefunden hat, ebenfalls durch Hinüberwuchern zu erklären ist, obwohl die Autoren, die solche Befunde gemacht haben, wie Finger (22), Neelsen (23) und Posener (18), gar nicht diese Möglichkeit in Erwägung ziehen.

Eine ganz eigenartige Entstehungsursache nimmt Marchand (24) für das von ihm beschriebene Blasencancroid an. Dieses war im Anschluss an eine Urethrotomie entstanden und hatte im Laufe von kaum drei Monaten eine ausgedehnte Zerstörung der ganzen Blase bewirkt. Er sagt: „Mir scheint die Annahme am meisten für sich zu haben, dass es sich um eine nachträgliche Entwicklung von Epidermis-Cancroid, gewissermaassen durch Implantation, in der Prostata und der bereits im Zustande der trabekulären Hypertrophie befindlichen Blase handelt.“

Der von Braatz (25) zufälliger Weise gemachte Befund von ausgedehnter Epidermoidisirung des Beckens einer exstirpirten Niere ist zwar sehr interessant, kann aber nicht zu Gunsten einer Metaplasie angeführt werden, da der Nachweis, dass die Blase vollständig frei von epidermoidalen Veränderungen ist, nicht erbracht werden konnte. Es bleibt hier also immer noch die Möglichkeit eines Hinüberwucherns von der Urethra aus offen ganz nach Analogie des von Liebenow (9) citirten Falles.

Ueberblickt man nun die obigen Ausführungen noch einmal, so wird man finden, dass eine Epidermoidisirung des Uebergangsepithels wahrscheinlich in verschiedener Weise erfolgen kann, nämlich durch Implantation, Metaplasie und Hinüberwachsen. Von diesen drei Möglichkeiten möchte ich nach dem Ergebniss meiner experimentellen Untersuchungen das Hinüberwachsen als das häufigste ansehen und die Annahme einer Metaplasie oder Implantation nur dann zur Erklärung heranziehen, wenn ein anderer Ausweg nicht mehr übrig bleibt.

3. Epidermoidisirung von Cylinderepithel.

Beim Uebergangsepithel ist es nicht besonders schwer, sich die Art und Weise vorzustellen, in der eine Epidermoidisirung desselben durch Metaplasie vor sich gehen kann. Da das Uebergangsepithel ja schon an und für sich eine gewisse Aehnlichkeit mit geschichtetem Plattenepithel besitzt, so braucht man nur anzunehmen, dass es einmal infolge irgend eines Reizes zu stärkerer Zellneubildung und dadurch bedingter schlechterer Ernährung der obersten Zellschichten kommt, um eine Erklärung für die hornartige Schicht zu erhalten. Beim Cylinderepithel aber liegen die Dinge ganz anders. Hier ist eine directe Verhornung der Cylinderzellen bisher noch nicht beobachtet, hier muss es, bevor eine Epidermoidisirung desselben eintreten kann, erst zu einer Umwandlung in geschichtetes Plattenepithel kommen. Dass dies aber ein in das Zellleben viel eingreifenderer Vorgang ist, der auch mit den Gesetzen von der Specifität der Keimblätter in strictem Widerspruch steht, das wird man ohne Weiteres zugeben müssen. Nimmt man nun hinzu, dass alle meine Versuche mit cylinderepitheltragenden Schleimhäuten ein negatives Resultat ergeben haben, so wird man wohl der ganzen Lehre von der Metaplasie, wenigstens

so weit sie das Cylinderepithel betrifft, von vornherein recht skeptisch gegenübertreten. In diesem Zweifel wird man auch gleich bestärkt, wenn man bei Durchsicht der einschlägigen Literatur findet, dass in allen Fällen — ausgenommen sind nur eine gewisse Gruppe von Tumoren — sogenannte metaplastische Veränderungen immer nur in unmittelbarer Nähe eines mit geschichtetem Plattenepithel umsäumten Orificiums beobachtet worden sind, dass hingegen an der Schleimhaut des Magens und Darms, die doch ein Cylinderepithel κατ' ἐξοχήν trägt und sich auch oft genug im Zustande schwerer chronischer Entzündung befindet, bisher niemals eine auf Metaplasie beruhende Epithelveränderung vorgekommen ist[1]).

Muss einem nun bei einer solchen Beobachtung nicht gleich der Gedanke kommen, dass es sich vielleicht nur um ein Hinüberwachsen des Plattenepithels auf die Domäne des Cylinderepithels handeln könne? Glücklicherweise aber braucht man gar nicht sich mit dieser Vermuthung zufrieden zu geben, denn es ist in einer ganzen Reihe von Fällen der Beweis erbracht, dass die Epithelveränderung wirklich durch Hinüberwuchern des Plattenepithels zu Stande gekommen ist.

In erster Linie ist das geschehen für die Fälle von Epidermoidisirung der Paukenhöhlenschleimhaut mit nachfolgender Cholesteatombildung. Während man nämlich früher (vergl. z. B. Schuchardt [26]) annahm, dass die chronisch entzündete Paukenhöhlenschleimhaut in Folge des Druckes des angesammelten Eiters auf dem Wege der Metaplasie sich in horniges Plattenepithel umwandle, ist in jüngster Zeit von Habermann (27) gezeigt worden, dass „die Epidermis nach und nach den grössten Theil der Paukenhöhle überwachse, da durch den immer noch diese Theile überfliessenden Eiter das normale Epithel dieser Schleimhaut immer wieder zerstört werde.“ Zu ganz ähnlichen Resultaten ist Bezold (28) gekommen, er sagt: Sobald die scharfe Grenze zwischen Cutis und Mucosa irgendwo durch Zerstörung der Oberfläche verwischt worden ist, sehen wir die Ausbreitung der Cutis von der intact gebliebenen Umgebung her über diejenige der Schleimhaut das

---

[1]) Anmerk. Die Hornleisten, die Posener (18) im Magen niederster Säugethiere, wie Echidna, fand, können obige Behauptung nicht umstossen, da diese Thiergattungen sich in so mannigfacher Weise von den höhern Säugethieren unterscheiden, dass ein Vergleich mit ihnen nicht einwandsfrei erscheint.

Uebergewicht gewinnen und die Grenze allmälig mehr und mehr zu Gunsten der Epidermis sich verschieben.“ Dieses Hinüberwuchern setzt natürlich voraus, dass eine Perforation des Trommelfells vorhanden ist. Oftmal fehlt aber eine solche bei Cholesteatomen des Mittelohrs, und für diese hat Bezold nachgewiesen, dass die Perforation dann in der Membrana flaccida gelegen ist. Auch der interessante Fall Zeroni's (38) von Cholesteatomen in einem Ohrpolypen lässt sich, wie der Autor es selbst thut, vollständig ohne Zuhülfenahme einer Metaplasie erklären. „Es entsteht eine eitrige Mittelohrentzündung und das Trommelfell wird perforirt. Das Plattenepithel wandert vom äusseren Gehörgang durch die Perforation in die Paukenhöhle, und in dem nun folgenden hypertrophischen Stadium wird ein solcher Epithelzapfen in die Tiefe versenkt und verhornt hier central.“

Diese Anschauung, dass das Cylinderepithel der Paukenhöhle durch das benachbarte Plattenepithel ersetzt werde, scheint sich in neuerer Zeit allgemeine Anerkennung verschafft zu haben, denn Kaufmann (30) äussert sich in seinem Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie über die Entstehungsweise der Epithelveränderung im Mittelohr folgendermaassen. „Bei der Cholesteatombildung nimmt die chronisch entzündete, verdickte Paukenhöhlenschleimhaut den Character von Epidermis an. Man nennt das vielfach Metaplasie des Epithels, obwohl es sich wahrscheinlich meist nur um Ueberhäutung der granulirenden Schleimhaut mit Plattenepithel handelt, welches durch eine Perforationsöffnung des Trommelfells von dessen Aussenseite in die Paukenhöhle eindringt.“

Im Anschluss an die Cholesteatome des Ohres möchte ich das von Habermann (31) beobachtete Cholesteatom der Stirnhöhle nennen, das ebenfalls eine schönes Beispiel für das Vorkommen einer Ueberhäutung Cylinderepithel tragender Gebiete mit Plattenepithel liefert. Es handelt sich hier um einen Patienten, dem die Stirnhöhle wegen Empyem eröffnet worden war. Später bildete sich eine Fistel über dem oberen Lide, aus der sich etwa $^3/_4$ Jahre lang Eiter entleerte. Darauf heilte die Fistel und blieb es auch 4–5 Jahre hindurch. Dann aber bekam Patient Kopfschmerzen, und die Fistel öffnete sich wieder. Bei der Abmeisselung zeigte sich die Stirnhöhle ausgefüllt mit einem dicken, übelriechenden

Brei. Nach Entfernung desselben fand man als Auskleidung der Höhle dicke, weisse Epidermis. Dieser Fall ist wohl, wie ich mit Habermann glaube, ein sicherer Beweis dafür, dass ein Ueberwuchertwerden des Cylinderepithels durch Plattenepithel möglich ist, denn wie will man die Entstehung der Epidermis in der Stirnhöhle anders erklären, als dass es während des $^3/_4$jährigen Bestehens der Fistel zu einer Einwanderung der Epidermis von aussen her gekommen ist?

Den schlagendsten Beweis aber liefert der von Bohm (32) mitgetheilte Fall von Plattenepithelkrebs im Mastdarm. „Nach genauer Untersuchung und reiflicher Ueberlegung“ kommt dieser Autor, was die Entstehung des Tumors anbetrifft, zu dem Schlusse, dass es sich in seinem Fall nur um eine Ueberwucherung der Mastdarmschleimhaut mit Plattenepithel von der Epidermis des Afters aus handeln könne. Er sagt wörtlich: „Ein Punkt war uns für diese Entscheidung ausschlaggebend, und das war der Umstand, dass wir niemals in den Grenzgebieten zwischen gesunder und erkrankter Schleimhaut irgend welche mikroskopischen Veränderungen entdecken konnten, die für eine unmittelbare Umwandlung der Epithelzellen hätten verantwortlich sein können. Ueberall, wo Plattenepithel und Cylinderepithel an einander stossen, sind die beiden Zellformen streng getrennt, nirgends auch nur eine Spur irgend welcher Uebergangsformationen.“ „Wenn aber, so führt er weiter aus, erst ein Boden von Plattenepithel vorhanden ist, so ist auch die Entwickelung eines Plattenepithelioms nicht wunderbar.“

Ist nun aber in einigen Fällen die Möglichkeit eines Hinüberwucherns des Plattenepithels auf die Domäne des Cylinderepithels erwiesen, so werden wir auch bei Erklärung anderer ähnlicher Fälle diese Möglichkeit immer in erster Linie heranziehen müssen, zumal ja, wie oben gezeigt, dass Vorkommen einer Metaplasie schon an sich sehr unwahrscheinlich ist. Jedoch nur von den wenigsten Autoren ist dies geschehen. Die meisten begnügen sich vielmehr, indem immer einer die Befunde des andern als Analogon anführt, mit der nur zu leicht alles erklärenden Annahme einer Metaplasie. Zweck der folgenden Zeilen soll es deshalb sein zu untersuchen, inwieweit sich alle die Fälle von Epidermoidisirung des Cylinderepithels, zu deren Erklärung bisher nur die Metaplasie

herangezogen worden ist, allein durch die Annahme einer Ueberhäutung mit Plattenepithel erklären lassen.

Beginnen wir unsere Untersuchung mit den epidermoidalen Veränderungen der Nasenschleimhaut. Wie Schuchardt (26) zuerst nachgewiesen hat, „zeigt die Schleimhaut der Nase bei Ozaena in ihren oberen Theilen keine Spur mehr von Drüsen, sondern trägt einen Ueberzug von 10—12fach geschichtetem Plattenepithel, dessen oberste Lagen verhornt sind." Als Erklärung für diese auffallende Thatsache nimmt der Autor eine „Hornepithelmetamorphose" an, ohne aber andere Gründe für seine Behauptung anzuführen als die, dass „ähnliche Epithelmetaplasien an vielen Cylinderepithel tragenden Schleimhäuten vorkommen." Sehen wir nun einmal nach, was Schmidt (33) in seinem Lehrbuche: „Die Krankheiten der oberen Luftwege" über die Entstehung der Ozaena simplex sagt. Hier heisst es: „Nicht so ganz selten findet man z. B. die untere Muschel in ihrem vorderen Theil atrophisch, während der hintere noch hypertrophisch ist; ebenso findet man in nicht zu vorgeschrittenen Fällen die mittlere Muschel meistens noch in dem hypertrophischen Zustande." Kann man ein derartiges allmäliges Vorschreiten der Atrophie, mithin auch der Epithelveränderung, noch durch die Annahme einer Metaplasie erklären? Muss man vielmehr obigen Satz nicht als eine directe, wenn auch vom Autor nicht beabsichtigte, Bestätigung meiner Ansicht auffassen, dass wahrscheinlich in jedem Falle die Epithelveränderung durch Hinüberwachsen der benachbarten Epidermis zu Stande kommt? Ich glaube, man wird sich, wenn man noch die oben erwiesene Möglichkeit einer Ueberhäutung von Cylinderepithel tragenden Gebieten mit Epidermis in Erwägung zieht, leicht für die letzte Annahme entscheiden. Ist es aber erst einmal an einer Stelle, die unter normalen Verhältnissen Cylinderepithel trägt, zu einer solchen Epithelveränderung gekommen, dann kann auch die Entstehung eines verhornten Nasenpolypen, wie ihn Büngner (34) beschreibt, nicht weiter Wunder nehmen, hebt dieser Autor doch besonders hervor, dass in dem von ihm beschriebenen Fall das Cylinderepithel des ganzen oberen Nasenhöhlenabschnittes sich vollständig in verhorntes Plattenepithel umgewandelt hatte. Kahn (35), der auch einen Fall von hartem Papillom des oberen Nasenhöhlenabschnittes veröffentlicht, vermochte jedoch aus äusseren Gründen keine Untersuchung der Schleimhaut in der Umgebung

des Tumors vorzunehmen. Es kann daher dieser Fall auch nicht als Beweis für das Vorkommen einer Metaplasie herangezogen werden.

Wenn ich für die Nase beinahe beweisen konnte, dass epidermoidale Veränderungen nur durch Ueberwuchern zu Stande kommen, so kann ich dies für ähnliche Veränderungen am Kehlkopf höchstens wahrscheinlich machen, da an diesem Organ keine genügend genauen Aufzeichnungen darüber vorliegen. Aber weshalb sollte nicht auch im Kehlkopf nach langdauernden heftigen Entzündungen das widerstandsfähigere Plattenepithel an Stelle des Cylinderepithels treten können? Bei der bekannten Fähigkeit des Plattenepithels auf Cylinderepithel tragende Gebiete hinüberzuwuchern, erscheint dies doch gar nicht sonderbar. Deshalb möchte ich auch in dem von Bergengrün (36) mitgetheilten Falle von hornigem Papillom der Regio interarytaenoidea die zweite Erklärung, die dieser Autor für die Entstehung des Tumors giebt, für die wahrscheinlichere halten. Sie lautet: „Es wäre aber auch denkbar, dass die Neubildungen, wenn auch im Bereiche des Cylinderepithels entstanden, aus einer durch die starke Reizung verursachten proliferirenden Flächenwucherung des Plattenepithels in das angrenzende Gebiet der cylindrischen Zellen hinein, hervorgegangen sind.“ Irgend welche Anhaltspunkte, die die Anahme einer Metaplasie berechtigt erscheinen lassen, bietet dieser Fall aber nicht, da die Untersuchung des den Neubildungen zunächst gelegenen Schleimhautepithels nicht vorgenommen werden konnte.

Wir kommen nun zur Trachea. Hier ist öfter z. B. auch von Ohloff (37) beobachtet worden, dass sich nach Tracheotomie an den von der Kanüle gedrückten Schleimhautpartien verhorntes Plattenepithel gefunden hat. In einem Falle ist sogar abwärts von einer Tracheotomiewunde ein Hornkrebs entstanden. Wie in diesen Fällen die Epidermoidisirung und Tumorbildung zu erklären ist, bedarf keiner ausführlichen Erläuterung, es genügt da vollkommen der Hinweis auf das oben erwähnte Plattenepithelcarcinom des Mastdarms. Grössere Schwierigkeiten aber bietet der Erklärung ein von Teschendorf (38) publicirter Fall von multiplen Papillomen des Larynx und der Trachea. Da ich durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdocenten Dr. M. Askanazy in die Lage gekommen bin, die von diesem Fall gewonnenen Präparate

selbst zu studiren, so möchte ich etwas näher auf denselben eingehen.

Bei einem $3^1/_2$ Jahre alten Arbeiterkinde war wegen hochgradiger Larynxstenose in der hiesigen chirurgischen Klinik die Tracheotomia inferior gemacht worden. Da sich jedoch bald wieder Athemnoth einstellte, und inzwischen Papilloma als deren Ursache erkannt waren, so wurde der Kehlkopf median gespalten und die Wucherungen durch Auskratzen entfernt. Später wurden von der Tracheotomiewunde aus die aufschiessenden Granulationen noch mehrfach gebeizt und ausgekratzt, auch wurde versucht, durch andauerndes Bougiren Larynx und Trachea durchgängig zu erhalten. Schliesslich aber hatte alles keinen Erfolg mehr, und es trat zwei Jahre nach ausgeführter Tracheotomie der Exitus ein. Bei der Section zeigte sich nun, dass die ganze Larynxinnenfläche mit dicht gesäten, papillären, röthlichen Wucherungen bedeckt war. „Im Umfange der Tracheotomiewunde setzen sich die Papillome aus grösseren, bis stecknadelkopfgrossen, Einzelknöpfen zusammen. Weiter abwärts beginnt dann auf der Trachealschleimhaut die Entwicklung theils isolirter, theils confluirender, feinwarziger Platten und Knötchen. Unterhalb der Tracheotomiewunde erscheinen die Excrescenzen auffallend platt, sicherlich unter dem Einflusse des Druckes der Trachealkanüle. An der Bifurcationsstelle der Trachea erhebt sich eine haselnussgrosse Beere. Im oberen Abschnitt des rechten Bronchus ein flaches, papilläres Knöpfchen. Die Schleimhaut der beiden Bronchen ist hochgradig injicirt. Dickes, eitriges Sekret dringt auf Druck aus ihnen hervor."

Am mikroskopischen Präparat (Haematoxylinfärbung) fällt in erster Linie die Verschiedenartigkeit des epithelialen Ueberzuges der Papillome in die Augen. Man sieht nämlich, dass geschichtetes Cylinder- bezw. Flimmerepithel oft und an typischen Stellen ganz unvermittelt mit einander abwechseln. Das Pflasterepithel ist ziemlich mächtig entwickelt und gleicht vollkommen dem der äusseren Haut, nur scheint das Stratum granulosum und eine typische Hornschicht zu fehlen. Was nun die Vertheilung der beiden Epithelarten anbetrifft, so findet sich im allgemeinen Plattenepithel an den oberflächlichen, freien Parteien der Excrescenzen, während das Flimmerepithel sich meistens in die geschützten Buchten zurückgezogen hat. Untersucht man genauer das gegenseitige Lageverhältniss, dann bemerkt man, dass manche Papillome schon vollkommen mit Plattenepithel bekleidet sind. Andere hingegen tragen an ihrem Fuss noch Cylinderepithel, während die Kuppe schon Plattenepithel aufweist. Wieder andere, die im Schnitte der Länge nach getroffen sind, haben auf einer Seite schon Plattenepithel, auf der andern jedoch noch unverändertes Flimmerepithel. Bemerkenswerth ist es, dass auch tiefe Einsenkungen zwischen zwei Papillen auf einer Seite von typischem Plattenepithel, auf der anderen aber noch von Flimmerepithel bekleidet sind. Die ganz kleinen und in der Tiefe verborgenen Excrescenzen haben sich an der Epithelveränderung gar nicht betheiligt.

Zur Erklärung für dieses eigenthümliche Verhalten der Epithelien nimmt Teschendorf eine Metaplasie der oberflächlichsten, den äusseren Schädlichkeiten am meisten ausgesetzten Cylinderzellen an. Gegen diese Annahme spricht nun verschiedenes. Zunächst die Art des Ueberganges von Flimmer- zu Plattenepithel. An geeigneten Stellen (vergl. Fig. No. 5) zeigt sich nämlich, dass manchmal die äussersten Cylinderzellen sogar in typischer Weise von dem sich darunterschiebenden Plattenepithel abgehoben werden. In den meisten Fällen aber ist der Uebergang scheinbar ein mehr allmählicher. Dies liegt dann daran, dass bei dem complicirten Bau der Papillome genau senkrecht zur Oberfläche gefallene Schnitte recht selten sind, dass aber Schrägschnitte von geschichtetem Cylinderepithel leicht mit Plattenepithel verwechselt werden können, somit die Grenze verwischt erscheint. Ferner spricht gegen eine Metaplasie die schon oben erwähnte Thatsache, dass oft eine Seite einer tiefen Einsenkuug mit Plattenepithel, die andere unmittelbar anliegende noch mit Cylinderepithel ausgekleidet ist. Soll man in einem solchen Falle annehmen, dass die eine Seite ein stärkerer Reiz getroffen hat als die andere? Das ist nicht wahrscheinlich. Ich glaube deshalb, dass auch in diesem Fall die Annahme eines Ueberwuchertwerdens des Cylinderepithels durch Plattenepithel die durch die Thatsachen begründetere ist. Dagegen wird man mir nun einwenden, dass doch durch Ueberhäutung das isolirte Vorkommen von Plattenepithel auf der Kuppe der Papillen nicht zu erklären ist. Hierauf kann ich jedoch erwiedern, dass diese Isolation nur eine scheinbare ist, denn es finden sich bei genauer Durchmusterung des Präparates öfter Querschnitte von Papillen, die etwa zu $^2/_3$ ihrer Circumferenz mit Cylinderepithel, zu $^1/_3$ mit Plattenepithel bekleidet sind. Denkt man sich nun das Plattenepithel auf dieser einen Seite bis zur Kuppe reichend und einen nur ein wenig schrägen Längsschnitt durch die betreffende Papille gelegt, so muss ein Bild entstehen, das auf den ersten Blick durch Ueberhäutung nicht erklärt werden kann. Als Analogon hierzu führe ich für Skeptiker die Abbildungen an, die Rosenberg (39) in seiner Arbeit „Ueber experimentelle Harnblasenplastik“ giebt. Wenn ich auch mit Enderlen (4) mich mit dem Resultat seiner Untersuchungen nicht einverstanden erkläre, so kann ich doch nicht

im geringsten daran zweifeln, dass er seine Präparate ganz objectiv abgezeichnet hat. Für meinen Fall aber genügt diese Voraussetzung vollkommen, denn damit ist der Beweis erbracht, dass ein isolirtes Vorkommen von Plattenepithel an der Spitze von Zotten oder Papillen nur ein scheinbares sein kann und nicht unter allen Umständen gegen die Annahme einer Ueberhäutung zu sprechen braucht.

Ein anderes Organ, bei dem epidermoidale Veränderungen der Schleimhaut mit Vorliebe als durch Metaplasie entstanden erklärt werden, ist der Uterus. Seit Zeller (40) nachgewiesen hat, dass sich bei chronischer Endometritis im Uterus gar nicht so selten Plattenepithel, manchmal sogar Epidermis findet, hat man hartnäckig auch an der von diesem Autor gegebenen Erklärung, dass es in diesen Fällen „von seiten des Cylinderepithels der Corpus- und Cervixschleimhaut zu einer Production von geschichtetem Plattenepithel komme“, festgehalten. Nachdem wir aber gesehen haben, dass selbst schwierigere Fälle, wie die scheinbar nur an ihrer Kuppe epidermoidisirten Papillome der Trachea, durch die Annahme einer allmählichen Ueberhäutung vom Plattenepithelrande aus eine hinreichende Erklärung erhalten haben, werden wir in diesen Fällen, die doch, was das anatomische Substrat betrifft, vollständig der Ozaena der Nase gleichzustellen sind, nicht leicht geneigt sein, davon zurückzutreten.

Prüfen wir nun einmal, ob unsere Annahme, die sich bisher stets bewährt hat, nicht auch hier zu Recht bestehen kann. Bei näherer Durchsicht der Arbeit Zeller's (40) finden wir in der That mehreres, was schon von vornherein nicht sehr für eine Metaplasie spricht. So zunächst die Angabe, dass in den ausgesprochenen Fällen von Epidermoidisirung mehr oder weniger lange Zeit vor dem ersten Plattenepithelnachweis eine intrauterine Behandlung stattgefunden hat. Diese Thatsache ist sehr wichtig, denn durch eine Ausschabung wird für ein Hinüberwuchern des Plattenepithels der Boden geeignet gemacht. Sodann hat der Autor, wie er selbst sagt, nur in der kleineren Anzahl von Fällen gleichzeitig mit dem Corpustheil der Schleimhaut jedes Mal auch den Cervixtheil untersucht. Von diesem kleineren Theil heisst es: „Oft begegnete ich denselben Epithelmetamorphosen wie im Corpus, ebenso oft jedoch einem regelmässigen, einschichtigen Cylinderepithel bei gleichzeitigem

Befund von Plattenepithel im Corpus.“ Was für diesen kleineren Theil gilt, ist sicher auch für den grösseren, in dem eine Untersuchung des Cervixepithels nicht vorgenommen wurde, richtig, dass sich nämlich in der Hälfte der Fälle bei Vorhandensein von Plattenepithel im Corpus auch solches im Cervix nachweisen lasse. Bedenkt man nun, dass beim Curettiren leicht ein Irrthum in Betreff der Localisation der zu Tage geförderten Partikel unterlaufen kann, und nimmt man noch hinzu, dass gar nicht die ganze Cervixoberfläche Epidermis zu tragen braucht, dass sich die Epidermis vielmehr — wie es auch wahrscheinlicher ist — nur auf einen verhältnissmässig schmalen Streifen beschränken kann; so wird man die Fälle, in denen bei Vorhandensein von Plattenepithel im Corpus dieses im Cervix fehlte, durchaus nicht als sicheren Beweis für die autochthone Entstehung des im Corpus gefundenen Plattenepithels anführen können. Auch der Umstand, dass sich in einigen Fällen der Befund von Plattenpithel im Uterus nicht als constant erwies, scheint mir sehr gegen eine Metaplasie zu sprechen, denn meiner Meinung nach ist es leichter verständlich, dass je nach den obwaltenden Umständen bald das Plattenepithel, bald wieder das Cylinderepithel die Oberhand gewinnt, als dass es bald zu einer Umwandlung des Cylinderepithels zu Plattenepithel bald wieder zu dem umgekehrten Vorgang kommt. Besonders die Umwandlung des Plattenepithels zu Cylinderepithel, die dann doch ebenso wie die des Cylinderepithels zu Plattenepithel auf dem Wege der Metaplasie vor sich gehen muss, ist es, die mir die Ansicht Zeller's sehr unwahrscheinlich macht, hat man doch bisher noch an keinem anderen Organ ein Analogon finden können. Aber nicht nur Einwände gegen die Annahme einer Metaplasie zu erheben gestattet die sehr ausführliche Arbeit Zeller's, sondern sie enthält auch eine Beobachtung, die direct zu Gunsten der von mir vertretenen Ansicht spricht. Diese lautet wörtlich: „Mehr als einmal sah ich ohne die vermittelnden Uebergangsformen eine Schicht Plattenepithelien direct aufliegen einem Cylinderzellensaum, die Längsdurchmesser der platten Zellen senkrecht gelegt zu denen der cylindrischen Zellen.“ Will man da annehmen, dass auf zwei unmittelbar neben einander liegende Stellen ein verschiedener Reiz eingewirkt habe? Ich glaube der Hinweis auf die ganz analogen Beobachtungen Bohm's wird ge-

nügen, um sofort darzuthun, dass solche plötzlichen Uebergänge nur entstehen können, wenn eine Epithelart die andere verdrängt.

Giebt man nun zu, dass Plattenepithel von der Vagina aus in den Uterus einwandern kann, so macht die Erklärung der Fälle, in denen es nachträglich zur Bildung eines Plattenepithelcarcinoms gekommen war, keinerlei Schwierigkeiten, denn wenn man sich erinnert, wie mächtige Zapfen die sich seitlich ausbreitende Epidermis in die Tiefe sendet, so ist es leicht verständlich, dass es unter gewissen Umständen, zumal wenn es sich um ein Wachsthum auf fremdem Mutterboden handelt, auch zu einer atypischen Wucherung, zu echter Krebsbildung, kommen kann. „Ja, es scheint sogar, worauf Büngner (34) zuerst hingewiesen hat, ein durchgängiges Gesetz zu sein, dass denjenigen Schleimhäuten, welche eine derartige Epithelmetaplasie erfahren haben, die Fähigkeit zur Epithelproliferation mit Verhornung der Oberfläche in noch weit höherem Maasse innewohnt als den ursprünglich Plattenepithel tragenden Schleimhäuten.“ Ich möchte also das Plattenepithelcarcinom des Uterus nur als eine Degeneration des vorher in den Uterus hineingewanderten Vaginalepithels ansehen, und zwar glaube ich um so grössere Berechtigung dazu zu haben, als von mehreren Autoren darauf hingewiesen ist, dass sich in ihren Fällen im Cervix Plattenepithel gefunden habe, so z. B. von Flaischlen (41) und Gebhard (42).

Der von Gellhorn (43) mitgetheilte Fall kommt für unsere Untersuchungen nicht in Betracht, da dieser Autor sich nicht darüber geäussert hat, wie das Epithel des Cervix beschaffen gewesen ist. Aus demselben Grunde scheiden auch die von Küstner (44) beschriebenen Cervixpolypen aus dem Beweismaterial aus, das zu Gunsten einer Metaplasie zusammengetragen ist.

Nun müssen wir noch eine Erscheinung, die seiner Zeit einen heftigen Streit der Meinungen veranlasst hat, in den Kreis unserer Besprechungen ziehen, nämlich die Erosionen an der Portio. Dieselben möchte ich von vornherein in zwei grosse Gruppen scheiden, in die Erosionen, die bei Neugeborenen, und in die, welche bei Erwachsenen gefunden werden. Für die ersteren werde ich an anderer Stelle eine Erklärung geben. Hier sollen uns nur die Erosionen an der Portio Erwachsener beschäftigen. Obwohl ich mich in diesem Theile der Arbeit allein mit der Umwandlung von

Cylinder- zu Plattenepithel zu befassen habe, also nur die Heilung der Erosionen besprechen dürfte, so kann ich es mir doch nicht versagen, auch auf die Entstehung derselben etwas näher einzugehen, da hierdurch erst das richtige Verständniss für die Heilungsvorgänge angebahnt wird.

Veit (45) und Ruge (45), die zuerst den anatomischen Bau der Erosionen klar gestellt haben, nehmen an, dass das Cylinderepithel der Erosionen die unterste, aus cylindrischen Zellen bestehende Lage des Plattenepithels sei, die nach Abstossung der oberflächlichen Schichten zu Tage getreten wäre. Gegen diese Ansicht spricht aber der Umstand, dass eine derartige Erscheinung, wie schon oben hervorgehoben, bisher noch an keinem anderen Organ beobachtet ist. Ich glaube vielmehr, gestützt auf die Untersuchungen Fischel's (46), wonach das Cylinderepithel der Erosionen in seiner Form vollkommen übereinstimmt mit dem des Cervix — was auch Ruge (47) und Veit (48) zugegeben haben annehmen zu dürfen, dass es sich um einen Ersatz des durch das fortwährende Ueberfliessen mit ätzendem Sekret macerirten und abgestossenen Plattenepithels durch das an solche Schädigungen gewöhnte Cervixepithel handele. Ich stimme also Fischel (46 und 49) insofern völlig bei, als ich mit ihm eine allmähliche „Substitution" der Vaginalschleimhaut der Portio annehme, weiche aber von ihm darin ab, dass ich nicht glaube, dass der Epithelüberzug der Erosionen aus den in der Tiefe vorhandenen Drüsen entstanden ist, sondern dass er aus hinübergewuchertem Cervixepithel hervorgegangen ist. Damit ist auch die Frage, ob Drüsen unter dem Epithel der Portio vorhanden sind oder nicht, von ziemlich untergeordneter Bedeutung geworden.

Erklärt man sich nun mit obigen Ausführungen über die Entstehung der Erosionen einverstanden, so wird man einen ähnlichen Vorgang auch bei der Heilung derselben annehmen müssen. Es dringt dann nämlich, nachdem durch Beseitigung des ätzenden Sekrets annähernd normale Verhältnisse hergestellt sind, das Plattenepithel wieder vor und erobert allmählich das verloren gegangene Terrain. Dabei kann es nun leicht vorkommen, dass in der Tiefe gelegene Drüsen abgeschnürt werden. Diese können sich dann später durch das angesammelte Sekret dehnen und zu sogenannten Ovula Nabothi werden. Dass der eben geschilderte Heilungsvorgang

der richtige ist, dafür spricht nun zunächst der Umstand, dass während der Heilung noch niemals Uebergangsformen des Cylinderepithels in irgendwie beträchtlicher Entfernung vom Rande gesehen sind, obwohl die Behandlung der centralen und peripheren Partien doch genau dieselbe ist. Sodann sagt auch Ruge (47): „Bei der Heilung der Erosionen sieht man oft an Schnitten, wie gleichmässig an meheren Drüsen nur von einer Seite her die Umwandlung des Cylinderepithels zu Plattenepithel stattfindet.“ Kann man eine derartige Umwandlung, die vom Plattenepithelrande ausgeht und allmählich über das ganze Cylinderepithelgebiet forschreitet, noch im Ernst „Metaplasie“ nennen?

Ich glaube nun die wichtigsten Fälle, die immer als Paradigma einer Metaplasie angeführt werden, besprochen und gezeigt zu haben, dass man in diesen die Epithelveränderungen ebenso gut, oft sogar besser durch Plattenepithelüberhäutung erklären kann. Wollte ich aber alle in derselben Weise durchgehen, so würde das zu viele Wiederholungen abgeben und auch ermüdend wirken. Ich versichere aber, dass es keinen Fall von hierher gehörender Epithelveränderung giebt, in dem die Annahme einer Ueberhäutung mit Plattenepithel nicht besser mit dem mikroskopischen Befunde übereingestimmt hätte, wie die einer Metaplasie, und zwar bezieht sich dies auf die Arbeiten von Kürsteiner (50), Hofmeier (51), Nasse (52) und Taubmann (53).

Um vollständig zu sein, muss ich nun noch mit einigen Worten auf die „physiologische Metaplasie“ (Kanthack [54]) eingehen.

Von den Organen, an denen sich während ihrer Entwickelung eine Epithelveränderung vollzieht, kommen hier in Betracht: der Kehlkopf, der Oesophagus und die Vagina. Beginnen wir mit dem Kehlkopf. Durch die Untersuchungen Kanthack's (54) und Heymann's (55) ist erwiesen, dass das geschichtete Flimmerepithel beim halb ausgetragenen Fötus weit über den Kehlkopf hinausreicht. Sogar beim Neugeborenen steht die untere „Grenze“ noch höher als beim Erwachsenen. Ist damit aber erwiesen, dass das Plattenepithel des Kehlkopfs beim Erwachsenen durch Metaplasie entstanden ist? Ich glaube nein, denn der Umstand, dass man überhaupt von einer Grenze sprechen kann, und dass die Epithelveränderung von oben her allmählich nach unten dringt, lässt mir

auch diese Art „Metaplasie“ sehr verdächtig erscheinen. Nun wird man mir aber einwenden, dass doch die bei Neugeborenen noch ganz von Flimmerepithel umgebene Plattenepithelinsel auf den Stimmbändern nur durch Metaplasie entstanden sein kann. Zur Entkräftung dieses Einwandes führe ich die Untersuchungen Ganghofner's (56) über die Entwickelung des Kehlkopfs an. Nach diesem Autor „geht der Kehlkopf aus zwei ganz getrennt entstehenden Stücken hervor, die erst später verschmelzen; es stellen nämlich Epiglottis und Schildknorpel Gebilde des 3. und 4. Gaumenbogens dar, während die eigentlichen Kehlkopfzapfen genetisch zum Darmsystem gehören. Dieses Ineinandergreifen der beiden Theile, von denen der eine zum Trachealrohr gehört, das Flimmerepithel besitzt, der andere aber zum Zungengrunde, der Plasterepithel trägt, dürfte den auffallenden Wechsel in der Vertheilung der Epithelien wohl noch besser erklären.“ Dieser trefflichen Darstellung Ganghofner's brauche ich wohl nichts mehr hinzuzufügen, sodass wir uns gleich zum Oesophagus wenden können.

Für diesen hat zuerst E. Neumann (57 und 58) den höchst interessanten Nachweis erbracht, dass er bei Embryonen im Alter von 18—32 Wochen mit geschichtetem Flimmerepithel ausgekleidet ist. Allmählich soll dann, wie derselbe Autor behauptet, das geschichtete Flimmerepithel durch Metaplasie in geschichtetes Plattenepithel übergehen. Dabei stützt er sich hauptsächlich auf die zahlreichen Uebergangsformen zwischen Flimmer- und Plattenepithel, die er in Macerationspräparaten von der Schleimhaut gefunden hat. Mit dieser Untersuchungsmethode kann ich mich aber nicht einverstanden erklären, denn nach meiner Meinung sind Macerationspräparate nicht geeignet zur Entscheidung der Frage, ob eine Epithelart durch eine andere ersetzt wird, oder ob sie aus sich heraus die andere bildet. Will man hierüber Klarheit bekommen, so kann man dies nur mit Hilfe einer grossen Anzahl in verschiedener Richtung ausgeführter Schnitte. In den Fällen nun, die Neumann in Schnittserien untersucht hat, scheint die Epithelveränderung noch nicht weit vorgeschritten zu sein, denn er sagt selbst: „Die an das Lumen angrenzenden Zellen sind nicht wie in den späteren ausgebildeten Zuständen, zu dünnen Platten abgeflacht, sondern erscheinen gleichfalls entweder als unregelmässige Polygone

oder als schmälere, nach unten kegelförmig zugespitzte Elemente". Ich möchte deshalb nach den Erfahrungen, die wir bisher an anderen Organen gemacht haben, auch in Betreff des Oesophagus an der Ansicht festhalten, dass das Flimmerepithel nur durch Plattenepithel ersetzt wird. Zu ganz demselben Resultat, wenn auch auf Grund anderer Erwägungen, kommt Eberth (59) in seiner Arbeit über verirrtes Magenepithel in der Speiseröhre. Hier heisst es: „Die Umwandlung (des Cylinderepithels des Oesophagus zu Plattenepithel) ist, wie noch wenig bekannt zu sein scheint, kurz nach der Geburt noch nicht vollendet. Wenigstens habe ich einige Male bei Neugeborenen auf dem Querschnitte der Speiseröhre zwischen platten Zellen in keineswegs geringer Zahl kleine Inseln aus mehrschichtigen Flimmerzellen mit noch wohl erhaltenen Cilien vorgefunden. Das andrängende Plattenepithel scheint nach und nach theils durch Seitendruck die Inseln der Flimmerzellen zu erdrücken, theils indem es dieselben von der Schleimhaut verdrängt und mehr und mehr lockert." Zur endgültigen Entscheidung der Frage, ob das Plattenepithel von der Mundhöhle aus vordringt, oder ob es an einzelnen circumscripten Stellen durch Metaplasie entstanden von hier aus sich weiter ausbreitet, bedarf es jedoch noch genauerer Untersuchungen an Föten verschiedenen Alters.

Ganz ähnlich liegen die Dinge mit den Epithelveränderungen der Vagina. Auch hier giebt es zwei Möglichkeiten: erstens kann das Plattenepithel durch Metaplasie des Cylinderepithels entstanden sein, sodann aber kann es auch von den äusseren Genitalien aus in die Vagina hineingewachsen sein. Wofür wir uns zu entscheiden haben, wird meiner Ansicht nach nicht schwer werden, wenn ich folgende Stelle aus Ruges (47) Arbeit „Ueber die Erosionen an der Vaginalportion" mitgetheilt habe: „Die Vagina war ursprünglich, trotzdem sie schon als differenzirt zu erkennen war, ein einfacher Gang mit Cylinderepithel-Auskleidung, der sich durch Wucherung des Epithels und Bildung eines Lumens im untern Theil zum Canal herauszubilden beginnt. Die Bildung des Vaginallumens, sowie die des mehrschichtigen Plattenepithels geht von unten nach oben u. s. w." Ich glaube, diese Beobachtung liefert den Beweis, dass es sich bei der Epithelveränderung der Vagina nur um ein allmäliges Hinüberwachsen des

Plattenepithels der äussern Genitalien handelt. Ist diese Anschauung aber die richtige, dann muss sich auch nach ihr eine befriedigende Erklärung für einige abnorme, aber durchaus physiologische Zustände in der Vagina geben lassen, z. B. für das Cylinderepithel der Vagina bei Haematocolpos und für die Erosionen der Neugeborenen. Was zunächst die Cylinderepithelauskleidung der Vagina bei Haematocolpos betrifft, so erklärt sich diese, wenn man daran festhält, dass das Plattenepithel der Vagina von den äussern Genitalien abstammt, überaus einfach: da eben für das Plattenepithel keine Eingangspforte vorhanden ist, kann es auch zu keinem Hinüberwachsen, mithin auch zu keiner Epithelveränderung kommen. Bei Annahme einer Metaplasie vermag ich jedoch keine Erklärung für das Fortbestehen des Cylinderepithels zu geben, denn wenn die Cylinderzellen wirklich die Fähigkeit erhalten haben, sich später zu Plattenepithelien umzubilden, müsste dieses auch bei vorhandenem Verschluss der Vagina geschehen können. Irgend welche äussern Einflüsse aber, die für eine Epithelveränderung verantwortlich zu machen wären, können doch nicht gut vorhanden sein, solange das Kind sich noch in utero befindet.

Ebenso einfach, wie das Erhaltenbleiben des Cylinderepithels bei Haematocolpos lassen sich nach dem oben Gesagten die Erosionen der Neugeborenen erklären. War es in dem vorigen Fall überhaupt zu keinem Eindringen des Plattenepithels in die Scheide gekommen, so stellen diese nur Fälle von nicht vollendeter Ueberhäutung dar. Dies stimmt auch mit dem klinischen Bild insofern überein, als die Erosionen der Neugeborenen nach einiger Zeit geschwunden sind.

An dieser Stelle möchte ich auf die oben aufgeworfene Frage: „Weshalb bisher niemals Epidermoidisirungen des Magen- und Dünndarmepithels beobachtet sind“ etwas näher eingehen. Für einen, der mit den obigen Ausführungen einverstanden ist, wird die Antwort hierauf nicht schwer werden, denn danach muss sie lauten: „dass am Magen- und Dünndarmepithel bisher keine Epidermoidisirungen beobachtet worden sind, liegt eben daran, dass sich in der Nähe keine Epidermis befindet, die hinüberwachsen könnte“. Dies ist jedoch, wie ich gleich zeigen werde, nicht ganz zutreffend, denn auch in den Fällen, in denen auf künstlichem Wege eine solche Möglichkeit geschaffen wurde, wie z. B. in meinen

Versuchen mit Dünndarmschleimhaut, hat die Epidermis das Cylinderepithel doch nicht verdrängt.[1]) Woran das liegt, vermag ich nicht anzugeben, ich vermuthe aber, dass es die specifische Secretion ist, die eine Ueberhäutung durch Plattenepithel nicht zu stande kommen lässt.

Ganz ähnlich wie mit der Schleimhaut des Dünndarms verhält es sich mit der des Magens. Dass diese absolut keine Ueberwucherung durch Epidermis erleidet, dafür vermag ich folgendes als Beweis anzuführen:

In der hiesigen chirurgischen Klinik wurde einem Patienten wegen hochgradiger Oesophagusstricturen eine Magenfistel nach Hacker angelegt. Nach 3 Jahre langer Behandlung war der Oesophagus wieder so durchgängig geworden, dass die Fistel auf operativem Wege geschlossen werden konnte. Das hiebei gewonnene Material wurde mir von Herrn Prof. Dr. Frhrn. v. Eiselsberg gütigst zur Untersuchung überlassen.

Schon makroskopisch zeigte sich, dass unmittelbar am Anfang des Canals die Epidermis mit einem scharfen und das Niveau der angrenzenden Schleimhaut etwas überragenden Rande aufhörte. In dem mikroskopischen Präparat (vergl. Fig. No. 6) bietet die Uebergangsstelle aber fast dasselbe Bild dar, wie es oben für den mit der Epidermis vernähten Darm beschrieben ist. Auch hier ein plötzliches Aufhören der Epidermis und eine ausgesprochene Wucherung der Drüsen im Randgebiet. In einigen Präparaten hat es fast den Anschein, als ob es sich um beginnendes Carcinom handle, so tief sind die Drüsenschläuche in die Musculatur vorgedrungen. An der Oberfläche fehlt zumeist das Epithel, wo es aber vorhanden ist, da ist es ebenso wie in den Magengrübchen ein wohlgebildetes Cylinderepithel. Nirgends zeigt sich auch nur eine Spur einer metaplastischen Veränderung. Wenn aber irgendwo, so müsste es an dieser Schleimhaut, die doch 3 volle Jahre lang allen möglichen Insulten ausgesetzt gewesen ist, zu einer Metaplasie gekommen sein.

Es erübrigt nun noch eine Erklärung für die Plattenepitheltumoren, meist Carcinome, zu geben, die weitab von einem Orificium sich mitten im Gebiet des Cylinderepithels entwickelt haben. Die Entstehung der meisten von ihnen wurde bisher in der Weise erklärt, dass man annahm, infolge chronischer Reize komme es an der betreffenden Stelle zunächst zu einer Metaplasie des Cylinderepithels. Dann schliesse sich eine atypische Wucherung an, die

[1]) Anmerk. Auch Enderlen (4) giebt in seiner Arbeit „Ueber experimentelle Harnblasenplastik“ an, dass selbst nach 110tägiger Versuchsdauer das Darmepithel dem Blasenepithel gegenüber noch immer sein Feld behauptet hatte.

schliesslich zur Bildung des Tumors führe. Diese Auffassung hat sicher sehr viel für sich, wenn nur die Voraussetzung, die man dabei gemacht hat, richtig ist. Nun haben wir aber oben gesehen, dass eine Metaplasie im höchsten Grade unwahrscheinlich ist. Eine andere Erklärung finden wir nun in der Cohnheim'schen Versprengungstheorie. Dass diese Theorie nicht von vornherein ganz von der Hand zu weisen ist, das beweisen die zahlreichen Dermoidcysten, die sich in die mannigfachsten Organe eingesprengt finden. Weshalb soll man nun nicht auch für die Tumoren, die wir im Auge haben, annehmen, dass sie aus einem während der Entwicklung versprengten Keime hervorgegangen sind? Vermehren sich doch in neuerer Zeit die Beobachtungen, dass Dermoidcysten carcinomatös entarten können. Ich erwähne nur die von Jores (60) und Wolf (61) beschriebenen Tumoren. Aber noch etwas anderes ist es, das sehr zu gunsten der Cohnheim'schen Theorie spricht, es ist dies der Umstand, dass in mehreren Fällen, wie z. B. in dem von Siegert (62) und Lucae (63) gar keine Ursache, die zu einer Epithelumwandlung hätte führen können, gefunden wurde. Ich glaube, für diese Tumoren müssen die eifrigsten Vertheidiger der Metaplasie eine andere Entstehungsart annehmen. Ist man aber gezwungen zwei grundverschiedene Erklärungen für ganz ähnliche Dinge zu geben, so hat meiner Ansicht nach, die Hypothese, welche alles in gleicher Weise zu erklären vermag, und die auch mit den sonstigen Beobachtungen übereinstimmt, eine grössere Berechtigung.

Für Plattenepitheltumoren der unteren Luftwege nehmen einige Autoren eine Entstehung aus einem versprengten Keim an, wie z. B. Siegert (62 u. 64), Reiche (65) und Päseler (66). So sagt der erstere unter anderem: „Es entspricht die Bifurcation dem Punkte, von dem aus die Scheidung des Respirations- und Digestionstractus vor sich geht. Ein Fortbestehen foetaler, der Oberfläche der Anlage entstammender Keime vermag das Vorhandensein von Epithel mit epidermoidalem Character an einer Stelle zu erklären, wo ein solches zur Zeit der vollkommenen Entwicklung nicht vorkommt. Wir sehen deshalb in unserm Fall im Auftreten desselben keine Metaplasie des früher flimmertragenden cylindrischen Epithels, sondern ein Fortbestehen seines foetalen Verhaltens, mit dem die Entwicklung des Tumors selbst im engsten Zusammenhang steht.“ Andere dagegen halten, gestützt auf ähnliche Beobachtungen an

andern Organen, die unanfechtbar sein sollen, an der Annahme einer Metaplasie fest. Zu diesen gehören Friedländer (67) und Wolf (68). Nur Ernst (69) erlaubt sich über die Genese des von ihm beschriebenen Tumors kein bestimmtes Urtheil, er beschränkt sich vielmehr darauf, die verschiedenen Möglichkeiten, die hierbei in Betracht kommen, aufzuzählen. Ein begeisterter Anhänger der Metaplasie scheint er nicht zu sein, denn er hält es für nöthig an dieser Stelle auf verschiedene Fehlerquellen hinzuweisen, die in den Fällen, welche gewöhnlich als Beweis für eine Metaplasie angeführt werden, vorhanden sein können, so unter anderm auch darauf, „dass von benachbarten Ostien her wirkliches Pflasterepithel tief in die Körperhöhle hineinwachsen kann, wie der Fall Marchand-Liebenow beweist".

Bei den Plattenepithelcarcinomen der Gallenblase entscheiden sich die Autoren, die über solche Fälle berichten, nämlich Ohloff (37), Weber (40) und Nehrkorn (71) einstimmig dafür, dass es infolge chronischer Entzündung oder infolge des Druckes von Gallensteinen zur Metaplasie mit nachfolgender Entartung gekommen sei. Hierbei berufen sie sich auf die, wie Nehrkorn sagt, „schon mehrfach gemachte Beobachtung", dass sich bei Gallensteinen in der Gallenblase geschichtetes Plattenepithel findet. Der einzige Autor aber, den Nehrkorn citirt, Janowsky (72), sagt in seiner Arbeit: „Ueber die Veränderungen in der Gallenblase bei Vorhandensein von Gallensteinen" ausdrücklich, dass in den meisten Fällen das Epithel infolge von Macerationsprocessen post mortem überhaupt fehle, und dass es in einer kleinen Zahl ein „etwas plattes Cylinderepithel" sei. Ein anderer Autor, der von geschichtetem Plattenepithel der Gallenblase spricht, ist Klebs (73), worauf dieser aber seine Behauptung stützt, habe ich nicht in Erfahrung bringen können. Sollte es sich da nicht nur um einen Irrthum handeln? Solange aber als noch der Beweis fehlt, dass sich geschichtetes Plattenepithel in der Gallenblase ohne Tumorbildung findet, möchte ich an der Annahme festhalten, dass Plattenepithelcarcinome dieses Organs aus hierhin versprengten Keimen hervorgegangen sind.

Im Beginn des 2. Theiles meiner Arbeit habe ich gesagt, dass einige Autoren schon die Transplantation von Schleimhäuten auf die Körperoberfläche benutzt haben, um die Umwandlung von Schleimhaut zu Epidermis zu beobachten, jedoch haben sie alle

hierzu nur sogenannte Thiersch'sche Läppchen verwandt. So transplantirte Czerny (6) Flimmerepithel von Nasenpolypen auf granulirende Wundflächen. „Unter dem Mikroskop waren anfangs zarte polyedrische Zellen sichtbar, bald aber entwickelten sich zarte, Plattenepithelien, welche ganz den von dem Zäpfchen stammenden glichen, nur dass Stachelzellen nie ordentlich ausgeprägt vorkamen. Ein klareres Bild von Generationswechsel, als das oben geschilderte, kann es nicht leicht geben. Die Flimmerzellen bequemen sich den neuen Localverhältnissen an und produciren Plattenepithel, welches aber von der kräftigen Brut des heranrückenden Benarbungsrandes wahrscheinlich verdrängt wird.“ Wölfler (2) transplantirte auf gut granulirende Unterschenkelgeschwüre die leicht abziehbare Schleimhaut des Frosches, Schleimhaut des Oesophagus der Taube. Schleimhaut der Blase des Kaninchens. „Sie alle hafteten, ja die Magenschleimhaut des Frosches secernirte in den ersten Tagen noch reichliche Mengen eines glasigen Secretes.“ Eine mikroskopische Untersuchung hat der Autor leider nicht ausgeführt, doch glaubt er, dass die transplantirte Schleimhaut sich erhalten hat.

Ich habe auch eine ganze Reihe von ähnlichen Versuchen ausgeführt, unter anderm habe ich Schleimhautläppchen des Oesophagus, des Magens, der Blase des Kaninchens auf das Kaninchenohr, ferner auch Schleimhautläppchen des Magens und der Blase einer Katze auf das Kaninchenohr transplantirt und kann bestätigen, dass sie alle anheilten, um dann aber bald durch die andringende Epidermis ersetzt zu werden. Jedoch einen Uebergang des Cylinderepithels zu Plattenepithel, wie ihn Czerny beobachtet hat, habe ich niemals sehen können. Näher hierauf einzugehen, bin ich jedoch bei Abfassung der vorliegenden Arbeit noch nicht in der Lage, da die betreffenden Versuche noch nicht zum Abschluss gekommen sind.

Schlusssätze des II. Theils der Arbeit.

1) Geschichtes Plattenepithel kann der Epidermis so ähnlich werden, dass es von ihr nicht zu unterscheiden ist.

2) Bei epidermoidalen Veränderungen des Uebergangsepithels ist eine Metaplasie nicht mit Sicherheit auszuschliessen, wenn auch in den meisten Fällen, wie in meinen experimentellen Untersuchungen, ein Hineinwuchern der Epidermis von aussen her anzunehmen ist.

3) Cylinderepithel kann aus sich heraus nicht Epidermis bilden. Dies wird bewiesen durch meine Experimente und durch meine Untersuchungen an menschlichem Material. Kommt aber doch eine Epithelveränderung an einem normal Cylinderepithel tragenden Organ zu stande, so ist dies, wie die Besprechung der einschlägigen Literatur in Uebereinstimmung mit den Resultaten meiner Experimente ergeben hat, durch Hinüberwuchern des Plattenepithels oder durch die Annahme eines versprengten Keimes zu erklären.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Freiherrn v. Eiselsberg auch an dieser Stelle, meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die Ueberlassung von Material.

Ebenso danke ich Herrn Geheimrath Prof. Dr. Neumann, Herrn Prof. Dr. Winter, Herrn Privatdocenten Dr. M. Askanazy und Herrn Dr. Ehrhardt für Ueberlassung von Material, Herrn Dr. Stieda für seine stets gern gewährte Unterstützung bei Ausführung einiger Operationen und Herrn Privatdocenten Dr. Bunge für seine Rathschläge bei Abfassung dieser Arbeit.

Literatur.

1. Gussenbauer, Ueber ein neues Verfahren der Stomatoplastik. Langenbecks Archiv Bd. 21.
2. Wölfler, Ueber die Technik und den Werth der Schleimhautübertragungen. Langenbecks Archiv Bd. 37.
3. Müller, Ueber den plastischen Ersatz der Schleimhaut durch äussere Haut. Inaug. Diss. Erlangen 1895.
4. Enderlen, Experimentelle Harnblasenplastik. Deutsche Zeitschrift f. Chir. Bd. 55.
5. Hansemann, Studien über die Specifität, den Altruismus u. die Anaplasie der Zellen. Berlin 1893.
6. Czerny, Ueber Schleimhauttransplantation. Centralblatt f. d. med. Wissenschaft 1871.
7. Unna, Fortschritte der Hautanatomie in den letzten fünf Jahren. Monatshefte f. pract. Dermat. Bd. VII. 1888.
8. Oppler, Beiträge zur Kenntniss des Eleidins u. s. w. Arch. f. Dermat. u. Syphil. Bd. 30. 1895.

9. Liebenow, Ueber ausgedehnte Epidermisbildung der Harnwege. Inaug.-Diss. Marburg 1891.
10. Rutkowsky, cit. nach Enderlen s. No. 4.
11. Virchow, Ueber Pachydermia laryngis. Berliner klin. Wochenschrift 1887.
12. Severin, Untersuchungen über d. Mundepithel bei Säugethieren mit Bezug auf Verhornung u. s. w. Arch. f. mikr. Anatomie Bd. 26. 1885.
13. Dinkler, Ein Beitrag zur Pathologie der schwarzen Haarzunge. Virchows Archiv Bd. 118.
14. Siebenmann, Ueber Verhornung des Epithels im Gebiet des Waldeyer'schen adenoiden Schlundrings. Arch. f. Laryng. und Rhinol. Bd. 2.
15. Friedland, Ueber 3 Fälle von Hyperkeratosis des Zungengrundes. Prager Zeitschrift f. Heilkunde Bd. 17.
16. Ernst, Studien über Verhornung. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 47.
18. Posener, Ueber Schleimhautverhornung. Virchows Archiv Bd. 118.
19. Glaeser, Untersuchungen über Cholesteatome u. s. w. Virchows Archiv Bd. 122.
20. Beselin, Cholesteatomartige Desquamation im Nierenbecken u. s. w. Virchows Archiv Bd. 99.
21. Leber, Ueber die Xerosis der Bindehaut u. s. w. Graefes Arch. f. Ophthalmol. Bd. 29.
22. Finger, Die chronische Urethralbleunorrhoe. Arch. f. Derm. u. Syph. 1891. Ergänzungsheft.
23. Neelsen, Ueber histologische Veränderungen in der chronisch entzündeten männlichen Urethra. Arch. f. Derm. u. Syph. 1887.
24. Marchand, Cancroid der Blase. Langenbecks Archiv Bd. 22.
25. Braatz, Zur Nierenexstirpation. Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 48.
26. Schuchardt, Ueber das Wesen der Ozaena. Langenbeck's Archiv Bd. 39.
27. Habermann, Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohrs. Archiv f. Ohrenheilk. Bd. 27 u. 29.
28. Bezold, Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida Shrapnelli u. s. w. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde Bd. 20.
29. Zeroni, Ueber Cholesteatome in einem Ohrpolypen. Arch. f. Ohrenheilkunde Bd. 42.
30. Kaufmann, Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie. Berlin 1896.
31. Habermann, Ueber ein Cholesteatom der Stirnhöhle. Zeitsch. f. Heilkunde. Bd. 21. Heft VI.
32. Bohm, Plattenepithel und Plattenepithelkrebs im Mastdarm. Virchow's Archiv Bd. 140.
33. Schmidt, Die Krankheiten der oberen Luftwege. Berlin, 1896.
34. Büngner, Ueber verhornte Nasenpolypen. Langenbeck's Arch. Bd. 39.
35. Kahn, Zur Casuistik des harten Papilloms der Nase. Wiener klinische Wochenschr. 1890.

36. Bergengrün, Ueber einen Fall von Verruca dura laryngis. Virchow's Archiv Bd. 118.
37. Ohloff, Ueber Epithelmetaplasie an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. Inaug.-Diss. Greifswald 1891.
38. Teschendorf, Ein Fall von multiplen Papillomen des Larynx u. der Trachea. Inaug. Dissert. Königsberg 1893.
39. Rosenberg, Experimentelle Harnblasenplastik. Virchow's Arch. Bd. 132.
40. Zeller, Plattenepithel im Uterus. Zeitschr. für Geburtsh. u. Gynaek. Band. 11.
41. Flaischlen, Ueber den primären Hornkrebs des Corpus uteri. Zeitschr. für Geburtsh. u. Gynaek. Bd. 32.
42. Gebhard, Plattenepithelcarcinom des Uterus. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. Bd. 24.
43. Gellhorn, Zur Casuistik der Hornkrebse des Gebärmutterkörpers. Zeitschrift f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 36.
44. Küstner, Notiz zur Metamorphose des Uterusepithels. Centralblatt für Gynaek. 1884.
45. Ruge u. Veit, Zur Pathologie der Vaginalportion. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 2.
46. Fischel, Ein Beitrag zur Histologie der Erosionen. Arch. f. Gynaek. Bd. 15 u. 16.
47. Ruge, Ueber die Erosionen an der Vaginalportion. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. Bd. 8.
48. Veit, Zur Erosionsfrage. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynaek. Bd. 8.
49. Fischel, Ueber den Bau u. die patholog. Bedeutung der Erosionen der Postio vag. Prager Zeitschr. f. Heilkunde Bd. II.
50. Kürsteiner, Adenom der Milchdrüse mit cylindr. u. geschichtem z. Th. verhorntem Epithel. Virchow's Archiv Bd. 136.
51. Hofmeier, Folgezustände des chron. Cervixkatarrhs u. ihre Behandlung. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 4.
52. Nasse, Beitrag zur Genese der sacrococcygealen Teratome. Langenbeck's Archiv Bd. 45.
53. Taubmann, Ein Fall von Lymphosarcom der Lider. Inaug.-Diss. Königsberg 1899.
54. Kanthack, Studien über die Histologie der Larynxschleimhaut. Virch. Archiv Bd. 118, 119 u. 120.
55. Heymann, Beitrag zur Kenntniss des Epithels u. der Drüsen d. menschl. Kehlkopfes. Virchow's Arch. Bd. 118.
56. Ganghofner, cit. nach Heymann (No. 55).
57. Neumann, Flimmerepithel im Oesophagus menschlicher Embryonen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 12.
58. Neumann, Die Metaplasie des fötalen Oesopagusepithels. Fortschritte der Medicin 1897.
59. Eberth, Verirrtes Magenepithel in der Speiseröhre. Fortschritte der Medicin 1897.

60. Jores, Ueber die Verbindung einer Dermoidcyste mit malignem Cystosarcom der linken Lunge. Virchow's Archiv Bd. 133.
61. Wolf, Carcinom auf dem Boden eines Dermoids. Langenbeck's Archiv Bd. 62 Heft 4.
62. Siegert, Ueber primäre Geschwülste der unteren Luftwege. Virchow's Archiv Bd. 129.
63. Lucae, Ein Fall von Cholesteatombildung im Mittelohr ohne Entzündung und Defect des Trommelfells. (?) Archiv für Ohrenheilkunde. Bd. 2.
64. Siegert, Zur Histogenese des primären Lungenkrebses. Virchow's Archiv Bd. 134.
65. Reiche, Primärer Trachealcarcinom u. s. w. Centralblatt für allgem. Pathol. 1893.
66. Pässler, Ueber das primäre Carcinom der Lunge. Virchow's Arch. Bd. 145.
67. Friedläder, Cancroid der Lungencaverne. Fortschritte d. Medicin 1885.
68. Wolf, Der primäre Lungenkrebs. Fortschritte der Medicin 1895.
69. Ernst, Ein verhornender Plattenzellenkrebs des Bronchus. Zieglers Beiträge Bd. 20.
70. Weber, Ueber ein Plattenepitheliom der Gallenblase u. s. w. Inaug. Diss. Würzburg 1891.
71. Nehrkorn, Plattenepithelkrebs der Gallenblase u. s. w. Virchow's Archiv Bd. 154.
72. Janowski, Ueber Veränderungen in der Gallenblase bei Vorhandensein von Gallensteinen. Ziegler Beiträge Bd. 10.
73. Klebs, cit. nach Nehrkorn (No. 71).

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Epidermis eines Mannes, die sich ein Jahr lang an Stelle der Mundschleimhaut befunden hat. Erhaltensein der Hornschicht, Keratohyalinzone und der Stachelzellen. S. 9.

Fig. 2. Epidermis eines Hundes, die sich 8 Wochen lang an Stelle der Blasenschleimhaut befunden hat. Erhaltensein der Hornschicht und Keratohyalinzone. Ganz unvermittelter Uebergang zur Blasenschleimhaut. S. 10.

Fig. 3. Nach aussen verpflanzte Blasenschleimhaut eines Hundes, die von der angrenzenden Epidermis überwuchert wird. 3 Wochen nach der Operation. S. 20.

Fig. 4. Nach aussen verpflanzte Darmschleimhaut eines Hundes 2 Wochen nach der Operation. Unvermittelter Uebergang zwischen Platten- und Cylinderepithel. S. 24.

Fig. 5. Ganz unvermittelter Uebergang zwischen geschichtetem Flimmer- und geschichtetem Plattenepithel bei Papillomen der Trachea eines Kindes. S. 43.

Fig. 6. Uebergangsstelle zwischen Epidermis und Magenepithel aus einer 3 Jahre bestehenden Hacker'schen Magenfistel. S. 52.

Lebenslauf.

Ich, Paul Leo Eichholz, bin geboren am 18. Januar 1876 zu Tilsit, Kreis Tilsit. Ich bin evangelischer Confession. Meine Schulbildung erhielt ich auf dem Königlichen Gymnasium zu Tilsit, woselbst ich am 18. September 1896 die Reifeprüfung bestand. Von Michaelis 1896 an widmete ich mich an der Albertus-Universität zu Königsberg dem medicinischen Studium. Vom 1. April bis 1. October 1898 genügte ich beim Infantrie-Regiment Herzog Karl von Mecklenburg-Strelitz (6. Ostpreussisches) No. 43 meiner activen Dienstpflicht mit der Waffe. Nachdem ich am 5. November 1898 die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte, war ich von März bis October 1899 Famulus an der Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke des Herrn Privatdocenten Dr. Gerber und von October 1899 bis April 1900 Famulus an dem Königlichen Pathologischen Institut unter Herrn Geheimrath Prof. Dr. Neumann. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 15. Juni 1901.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Curse folgender Herren Docenten:

Askanazy, Braun, Caspary, v. Eiselsberg, Falkenheim, Gerber, Heisrath, Herrmann, Hilbert, Jaffe, Kafemann, Kuhnt, Lange, Lichtheim, Lossen, Neumann, Pfeifer, Prutz, Samuel, Schreiber, Seydel, Stieda, Winter, Zander.

Allen diesen meinen hochverehrten Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aus.

Druck von L. Schumacher in Berlin.